



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu:
w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą
i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu dorosłych
pacjentów z cukrzycą typu 2**

Analiza weryfikacyjna

Nr AOTM-OT-4350-34/2014

Data ukończenia: 7.10.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.) o 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: Boehringer Ingelheim 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.

Wykaz skrótów

2-h PPG	glikemia poposiłkowa (2 godziny po posiłku) (ang. <i>postprandial glucose</i>)
ADA	American Diabetes Association
Agencja vel AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	(ang. – Confidence Interval) przedział ufności
CODIP	badanie The Cost of Diabetes Type 2 in Poland
DDD	określona dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DPP4	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i>)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
ESRD	krańcowe stadium niewydolności nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
FDA	Food and Drug Administration
FPG	poziom glukozy we krwi na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GIP	glukozozależny peptyd insulinotropowy
GLP	glipizyd (ang. <i>glucose-dependent insulinotropic peptide</i>)
GLP-1	glukopodobny peptyd-1 (ang. <i>glucagon-like peptide 1</i>)
HbA1C	poziom hemoglobiny glikowanej
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HOMA IR	wskaźnik insulinooporności (ang. <i>Homeostasis Model Assessment insulin resistance</i>)
HOMA β	wskaźnik funkcji komórek β trzustki (ang. HOMA of β-cell function)
ICER	inkrementalny współczynnik k kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik k kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IDF	International Diabetes Federation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INS vel INSUL	insulina
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
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.)
LINA vel LIN	linagliptyna
MD	(ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MET	Metformina
NADPH	zredukowana postać fosforanu dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (ang. <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	(ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo unknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NPH	insulin NPH (ang. <i>neutral protamine Hagedorn insulin</i>)
NRChC	Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce
OAD	doustny lek przeciw cukrzycowy (ang. <i>Oral Antidiabetic Drug</i>)
p.p.	punkt procentowy

PLC	placebo
PLN	Polski złoty
PPARY	receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life-year</i>)
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
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SGLT2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose transport proteins</i>)
SU	pochodne sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i>)
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
TZD	tiazolidynediony (ang. <i>thiazolidinedione</i>)
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.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WILDA	wildagliptyna
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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	17
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	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	55
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	56
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	62
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	63
4. Ocena analizy ekonomicznej	65
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	65
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	65
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	68
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	69
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	69
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	73
4.5.4.1. Analiza podstawowa.....	73
4.5.4.2. Analiza progowa wnioskodawcy po uwzględnieniu nowej wysokości progu	73
4.5.4.3. Dodatkowa analiza wrażliwości	74

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	76
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	79
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	79
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	80
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	81
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	82
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	82
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	83
9.1. Rekomendacje kliniczne	83
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	83
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	85
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	86
11. Opinie ekspertów.....	88
12. Kluczowe informacje i wnioski	89
13. Źródła.....	94
13.1. Piśmiennictwo.....	94
13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w cukrzycy typu 2.....	99
13.3. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności.....	111
13.4. Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa.....	118
14. Załączniki	131

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) MZ-PLR-4610-157/JM/14 (05.09.2014)

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: Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141

Wnioskowane wskazanie: linagliptyna w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

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)

 PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Boehringer Ingelheim International GmbH

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Boehringer Ingelheim International GmbH – Jentaduetto (Linagliptinum + Metformini hydrochloridum)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Pochodne sulfonylomocznika:

1. Accord Healthcare Ltd. – Glimepiride Accord (Glimepiridum)
2. Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. – Diaprel MR (Gliclazidum)
3. Biofarm Sp. z o.o. – Diaril (Glimepiridum)
4. Bioton S.A. – Avaron (Glimepiridum)
5. Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena – Glipizide BP (Glipizidum)
6. Generics [UK] Ltd. – Diagen (Gliclazidum)
7. Genexo Sp. z o.o. – Glipid (Glimepiridum)
8. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Glidamid (Glimepiridum)
9. Krka, d.d., Novo mesto – Gliclada (Gliclazidum)
10. L.Molteni & C. dei F.lli Alitti Societa di Esercizio S.p.A. – Diabrezide (Gliclazidum)
11. Les Laboratoires Servier – Diaprel MR (Gliclazidum)
12. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Pemidal (Glimepiridum)
13. PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. – Diazidan (Gliclazidum), Glidamid (Glimepiridum)
14. Polfarmex S.A. – Glitoprel (Glimepiridum)
15. Sandoz GmbH – GlimeHexal (Glimepiridum)
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH – Amaryl (Glimepiridum)
17. SymPhar Sp. z o.o. – Symazide MR (Gliclazidum), Symglic (Glimepiridum)
18. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Glibetic (Glimepiridum)

Akarboza:

1. Bayer Pharma AG – Glucobay 50, Glucobay 100
2. Generics [UK] Ltd. – AcarGen, AcarGen
3. GeneVida GmbH – Acarbax, Acarbax
4. InPharm Sp. z o.o. – Glucobay 50, Glucobay 100
5. Polfarmex S.A. – Adeksa, Adeksa
6. SymPhar Sp. z o.o. – Symrose, Symrose
7. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – Glucarb, Glucarb

Insulina glulizynowa:

1. Sanofi-Aventis – Apidra

Insulina NPH:

1. Novo Nordisk A/S – Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill
2. Sanofi-Aventis – Insuman Basal
3. Bioton S.A. – Gensulin N
4. Lilly France S.A. – Humulin N, Humulin N Pen
5. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – Polhumin N

Inhibitory DPP-4:

1. Boehringer Ingelheim International GmbH – Jentaduetto (Linagliptinum + Metformini hydrochloridum)
2. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG – Komboglyze (Saxagliptinum + Metformini hydrochloridum), Onglyza (Saxagliptinum)
3. Merck Sharp & Dohme Ltd. – Effcib (Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum), Janumet (Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum), Januvia (Sitagliptinum), Ristaben (Sitagliptinum), Ristfor (Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum), Tesavel (Sitagliptinum), Velmetia (Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum), Xelevia (Sitagliptinum)
4. Novartis Europharm Ltd. – Eucreas (Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum), Galvus (Vildagliptinum), Icandra (Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum), Jalra (Vildagliptinum), Xiliarx (Vildagliptinum), Zomarist (Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum)
5. Takeda Pharma A/S – Incresync (Alogliptinum + Pioglitazonum), Vipdomet (Alogliptinum + Metformini hydrochloridum), Vipidia (Alogliptinum)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, EAN 5909990896141 (R14084202) we wskazaniu: linagliptyna w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, został przekazany do AOTM dnia 5 września 2014 r. pismem znak MZ-PLR-4610-157/JM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014
- [REDAKTOWANE] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza skuteczności klinicznej*, Warszawa 2014
- [REDAKTOWANE] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna*, Warszawa 2014
- [REDAKTOWANE] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014
- [REDAKTOWANE] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza racjonalizacyjna*, Warszawa 2014

Pismem z dnia 3 października 2014 r., znak AOTM-OT-4350-34(5)/ACh_KD/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 6 października 2014 r., znak MZ-PLR-4610-478/JM/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Dnia 27 października 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-594/JM/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

Najważniejszą zmianą z punktu widzenia przedmiotu wniosku było doprecyzowanie wnioskowanego wskazania refundacyjnego o odpowiednie zapisy zgodne z ChPL. Zgodnie z uzupełnieniami podmiotu obecnie wskazanie brzmi: linagliptyna „(...) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”.

Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich braków wskazanych przez Agencję. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniają wszystkich wymagań minimalnych określonych ww. rozporządzeniu. W opinii Agencji wnioskodawca nie przedstawił wyników analiz ekonomicznych zgodnych z art. 13 ustawy o refundacji. Szczegółowe omówienie uwag znajduje się w rozdziałach 3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*, 4.3. *Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy* oraz 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

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

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/ Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 12/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	<p>Zalecenia: Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: - w monoterapii, u pacjentów u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, - w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, - w terapii skojarzonej z suflonylomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.</p> <p>Uzasadnienie: Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 i wykazuje podobną skuteczność kliniczną jak cała grupa DPP-4, natomiast linagliptyna okazała się mniej skuteczna niż metformina. Lek został niedawno zarejestrowany i dane potwierdzające profil bezpieczeństwa są skąpe, tak dla linagliptyny, jak i całej grupy DPP-4. Koszty terapii są wysokie w relacji do osiągniętych efektów klinicznych. Na podstawie analizy wnioskodawcy oszacowano, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji koszty związane z lekami przeciwcukrzycowymi znacząco wzrosną w porównaniu do scenariusza istniejącego (brak refundacji DPP-4).</p>	-

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli zebrano wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji, które dotyczyły innych leków z grupy inhibitorów DPP-4 oraz ich skojarzeń z metforminą.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50 mg/1000 mg, 56 tabl. EAN: 5909990929771, we wskazaniach:</p> <p>1)leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m2 lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych,</p> <p>2)leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat),</p> <p>w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina), tabletki powlekane, 50mg/1000mg, 56tabl., EAN 5909990929771 we wskazaniach:</p> <p>1. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) (kod EAN: 5909990729357) we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (1) metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; (2) pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe; • trójlekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (3) metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, <p>w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, przy wskazaniach do wprowadzenia wnioskowanych schematów terapeutycznych, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Rada nie</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, • pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe, lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: • metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka w jego aktualnej postaci i wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – nie będą znacząco rosły, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta w stosunku do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</p>	<p>Zalecenia (Stanowisko nr 240/2013): Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli glikemii mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii, metforminy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, bądź wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie. Poziom odpłatności powinien wynosić 50%. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p> <p>Zalecenia (Stanowisko 241/2013): Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2, u pacjentów którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli glikemii mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii, metforminy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, bądź wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek, w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie. Poziom odpłatności powinien wynosić 50%. W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

- E10 - Cukrzyca insulinozależna
- **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.

Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ~360 mln osób z cukrzycą. 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).

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).

Według Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) w Polsce zapadalność na cukrzycę w populacji między 20 a 79 r.ż. wynosi 9,1%, natomiast na świecie 5,1%. Dziś częstość występowania cukrzycy najszybciej rośnie w krajach rozwijających się (zwłaszcza w Indiach).

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

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).

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

zewnątrznych 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 i cele leczenia

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.

Leczenie niefarmakologiczne

W leczeniu hipoglikemizującym stosuje się metody niefarmakologiczne 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 obniża ryzyko przejścia IGT (*Impaired Glucose Tolerance*, upośledzonej tolerancji glukozy) 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).

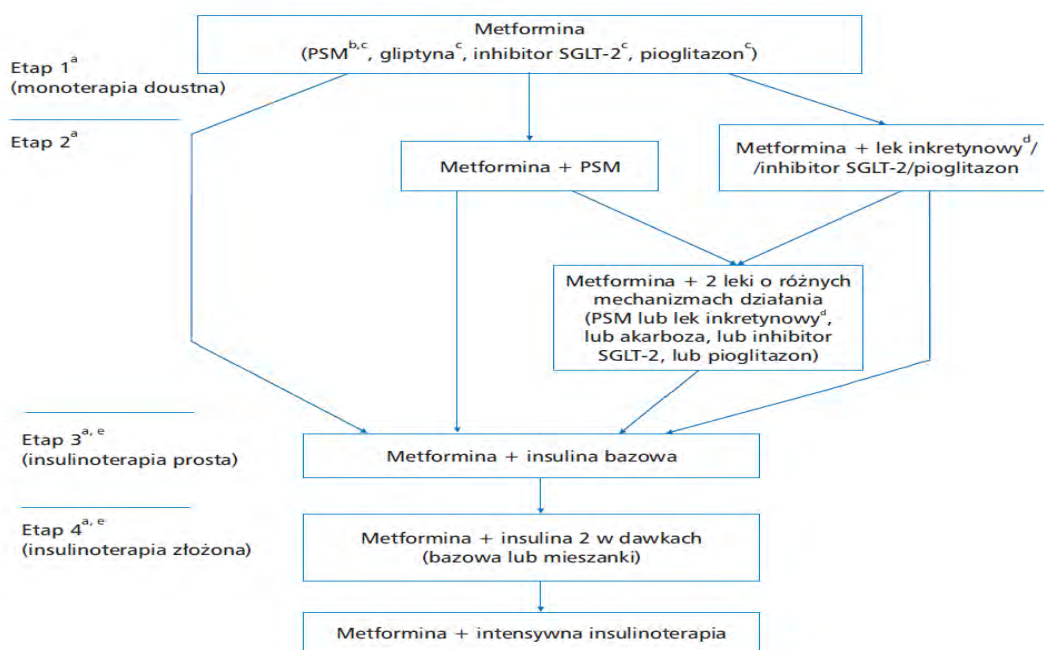
Leczenie farmakologiczne

Doustne leki przeciwcukrzycowe 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 sulfonilomocznika albo inhibitor DPP-4.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
 - pochodne sulfonilomocznika (PSM) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
 - pochodne meglitynidu (**glinidy**) – repaglinid, nateglinid
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu – metformina

- o leki hamujące α -glukozydazę – akarboza
- o inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane **gliptynami**, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksyzenatyd
- o tiazolidynodiony (TZD) zwane **glitazonami** są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rozyglitazon
- o leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna
- o



Rysunek 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 [PTD 2014]

PSM – pochodna sulfonilomocznika

^a – na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia

^b – rzadko, ewentualnie u osób szczupłych

^c – w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy

^d – agonista receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 (gliptyna)

^e – istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych (oprócz metforminy) leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją

Pochodne sulfonilomocznika stanowią grupę leków, których wspólną cechą budowy jest występowanie cząsteczki sulfonilomocznikowej i różnych rodników, które decydują o sile i czasie działania. Rola grupy sulfonilomocznikowej polega prawdopodobnie na ułatwianiu wiązania z właściwym miejscem receptora na komórce β trzustki.

Pochodne sulfonilomocznika wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu cukrzycy typu 2, choć ze względu na działania niepożądane powoli są one wypierane przez inne leki. W Polsce najczęściej stosuje się pochodne sulfonilomocznika nowej generacji: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd, a w wyjątkowych sytuacjach glikenklamid (gliburyd), glikwidon oraz tolbutamid.

Pochodne meglitynidu (glinidy) to stosunkowo nowa grupa leków przeciwcukrzycowych o budowie chemicznej przypominającej cząsteczkę meglitynidu, który z kolei jest podobny do glibenklamidu, ale nie zawiera grupy sulfonilomocznikowej. Mechanizm działania pochodnych meglitynidu jest podobny do mechanizmu pochodnych sulfonilomocznika, a więc polega na stymulacji wydzielania insuliny.

Metformina w ostatnich latach stała się lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2. Jest to dziś jedyna **pochodna biguanidu** stosowana w leczeniu tej choroby. Działanie metforminy wiąże się z wpływem na kinazę białkową aktywowaną przez monofosforan adenozyliny (ważny enzym uczestniczący w regulacji homeostazy energetycznej komórki). Prowadzi to do zahamowania glukoneogenezy, głównego czynnika

odpowiedzialne za wartość glikemii na czczo. Lek na ogół nie powoduje zwiększenia wydzielania insuliny, choć niedawno wykazano, że pobudza wydzielanie GLP-1.

Akarboza (inhibitor α -glukozydazy) hamuje aktywność 5 α -glukozydazy, która odpowiada za rozkład cukrów złożonych i dwucukrów do monosacharydów. Ponieważ węglowodany ulegają absorpcji z przewodu pokarmowego w postaci monosacharydów, zahamowanie aktywności 5 α -glukozydazy prowadzi do zmniejszenia ich wchłaniania, co wiąże się z mniejszą glikemią poposiłkową.

Leki o mechanizmie działania opartym na **efekcie inkretynowym** (czyli efekcie większego wydzielania insuliny po doustnym podaniu glukozy w porównaniu z podaniem dożylnym; za efekt odpowiedzialne są hormony przewodu pokarmowego tzw. inkretyny) – po wykazaniu korzystnego działania inkretyny GLP-1 w cukrzycy typ 2 powstały dwie nowe grupy leków:

1. stymulujące receptor GLP-1 (agoniści GLP-1), odporne na DPP-4
2. inhibitory DPP-4, zwiększające stężenie endogennego GLP-1.

Mechanizm działania **agonistów peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1)** w cukrzycy typu 2 wynika z odtworzenia upośledzonego w tej chorobie efektu inkretynowego. Leki te wpływają na glikemie powodując:

- poprawę funkcji komórek β (przywrócenie ich wrażliwości na glukozę, zwiększenie wydzielania insuliny)
- hamowanie wydzielania glukagonu przez komórki α trzustki
- spowolnienie opróżnianie żołądka.

Druga grupa leków o mechanizmie działania opartym na efekcie inkretynowym to **inhibitory peptydazy dipeptydylowej (DPP-4)**, które hamują działanie tego enzymu, który szybko i skutecznie degradowuje GLP-1. Dzięki zahamowanej aktywności DPP-4 można wydłużyć okres półtrwania endogennego GLP-1, a w efekcie zwiększyć ilość GLP-1 w organizmie i nasilić jego działanie biologiczne. W wyniku zwiększenia stężenia GIP i GLP-1 inhibitory DPP-4:

- poprawiają wrażliwość komórek β trzustki na glukozę, co skutkuje wydzielaniem większej ilości insuliny pod wpływem glukozy
- poprawiają wrażliwość komórek α trzustki na glukozę, co prowadzi do wydzielania glukagonu w ilościach bardziej dostosowanych do stężenia glukozy
- zwiększają współczynnik insulina-glukagon w czasie hiperglikemii, co przedkłada się na mniejsze wytwarzanie glukozy przez wątrobę na czczo i po posiłku, a w konsekwencji zmniejszenie glikemii.

Tiazolidynodiony zmniejszają insulinoporność, aktywując receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu γ (PPAR- γ). Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 2 wykorzystuje się dwa leki z tej grupy: pioglitazon i rozyglitazon.

Nową grupą leków w leczeniu cukrzycy 2 są **inhibitory glukozowo-sodowego transportera 2 (SGLT-2)**. Transportery te zlokalizowane w cewkach bliższych nefronu i odpowiedzialne są za resorpcję około 90% glukozy z moczu. Blokada tego układu transportującego prowadzi do glukozurii (obecności glukozy w moczu) i obniżenia glikemii. Poza obniżaniem glikemii inhibitory SGLT-2 powodują też redukcję masy ciała i ciśnienia tętniczego.

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

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Powikłania cukrzycy

Cukrzyca to choroba metaboliczna charakteryzująca 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 makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Źródło: raport AOTM-OT-4350-18/2014

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, wielkość opakowania, EAN	Trajenta, 30 tab. powlekanych, EAN 5909990896141
Substancja czynna	linagliptyna
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy.

Źródło: ChPL Trajenta

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. 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	24 sierpnia 2011 r.
Wnioskowanie wskazanie	Linagliptyna w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawka linagliptyny wynosi 5 mg raz na dobę. W przypadku dodania linagliptyny do metforminy, dawkowanie metforminy należy utrzymać, a linagliptynę podawać jednocześnie. Podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii, może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.
Wskazania wg ChPL	Produkt Trajenta jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: stosowanie w monoterapii • u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń

	<p>fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek.</p> <p>stosowanie w terapii skojarzonej</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. • w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. • w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Trajenta

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p></p> <p>2.</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 30 września 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat oraz publikacji w języku angielskim lub polskim. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę.

Przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov/>];
- The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD [<http://www.cukrzyca.info.pl/>];
- International Diabetes Federation, IDF [<http://www.idf.org/>];
- American Diabetes Association, ADA [<http://www.diabetes.org/>];
- European Association for the Study of Diabetes, EASD [<http://www.easd.org/>];
- American Association of Clinical Endocrinologists, AACE [<http://www.acce.com/>]
- American College of Physicians [<http://www.acponline.org/>]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2. Szczegóły zamieszczono w tabeli 6.

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą:

- metformina (MET) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- insuliny bazalne w monoterapii:
 - średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH);
 - długodziałające insuliny (insulina glargine, insulina detemir);
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- leki inkretynowe:
 - inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
 - agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- leki hamujące α -glukozydazę (α G) – akarboza (ACAR) – w monoterapii (jeżeli chory nie może otrzymywać innego leku przeciwcukrzycowego) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- agoniści receptorów jądrowych PPAR- γ – tiazolidynodiony (TZD): pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy.

Źródło: raport AOTM-OT-4350-22/2014

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu cukrzyca typu 2.

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Rekomendacja wymienia	
			Linagliptynę	Inhibitory DPP-4
Polska	PTD 2014	<p>Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwpłytkowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).</p> <p>I. Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c, należy przejść do kolejnego etapu.</p> <p>II. Etapy leczenia cukrzycy typu 2</p> <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 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 lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii), lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca; — 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"> — <u>opcja 2a:</u> modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ; — <u>opcja 2b:</u> 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-glikozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ. <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.</u> Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p><u>Etap 4.</u> Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p>W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ.</p>	-	+

Australia	RACGP 2014-2015	<p>Zaleca się zmianę stylu życia (aktywność fizyczna, dieta, kontrola wagi)</p> <p>I linia terapii – standardowo metformina, sulfonilomoczn k alternatywą</p> <p>Po 3-6 miesiącach ocena terapii, jeśli nie ma pożądaných efektów, to zaleca się przejście do:</p> <p>II linii terapii – standardowo dodanie sulfonilomoczn ka, alternatywnie tiazolidynedionu, inhibitora DPP-4, akarbozy, inhibitora SGLT-2, insuliny lub agonisty GLP-1.</p> <p>Po 3-6 miesiącach ocena terapii, jeśli nie ma pożądaných efektów, to zaleca się przejście do:</p> <p>III linii terapii – dodanie tiazolidynedionu, inhibitora DPP-4, akarbozy, inhibitora SGLT-2, insuliny lub agonisty GLP-1.</p> <p>Na każdym etapie przed podjęciem decyzji o zmianie sposobu leczenia należy sprawdzić dostosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich i wzmacniać zmiany w stylu życia. Należy również wziąć pod uwagę inne czynniki, które mogą wpływać na działanie leku (choroby, przyjmowane leki) oraz wykluczyć inne jednostki chorobowe.</p>	-	+
USA	ADA 2014	<p>Stosowanie metforminy, jeśli nie jest przeciwwskazana, jest preferowanym środkiem farmakologicznym rozpoczynającym leczenie cukrzycy typu 2</p> <p>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> <p>Jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu danego HbA1c przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę.</p>	-	+
USA	AACE 2013	<p>AACE zaleca dążenie do HbA1c poniżej 6,5% lub powyżej, jeśli nie można osiągnąć docelowego HbA1c bez istotnych działań niepożądanych. W terapii należy też wziąć pod uwagę wiek, choroby współistniejące oraz inne czynniki mogące mieć wpływ na przebieg leczenia. U osób z nowo zdiagnozowaną T2DM należy wprowadzić terapeutyczne zmiany stylu życia z monoterapią. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy skojarzyć metforminę z innym lekiem (insuliną, agonistą GLP-1, inhibitora DPP-4, inhibitora α-glukozydazy). Tiazolidynodion, sulfonilomocznik i glinidy powinny być używane z ostrożnością u pacjentów, ze względu na ryzyko zwiększenia masy ciała, hipoglikemii i innych.</p> <p>U osób nie tolerujących metforminy wskazane jest użycie 2 z następujących leków:</p> <p>Agoniści GLP-1</p> <p>Inhibitory DPP-4 (mały wpływ na obniżenie HbA1c, nie wpływają na masę ciała, niskie ryzyko hipoglikemii)</p> <p>Inhibitory α-glukozydazy</p> <p>Tiazolidynodion</p>	-	+
Kanada	CADTH 2013	<p>Zalecenie 1: CDEC rekomenduje skojarzenie metforminy z sulfonilomocznikiem w przypadku niewłaściwej kontroli choroby przy użyciu samej metforminy.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wszystkie grupy leków wykazały podobną skuteczność w poprawie (HbA1c). Pochodne sulfonilomoczn ka były opcją leczenia najbardziej kosztowną w porównaniu z samą metforminą. 2. Istnieje znacznie więcej długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa dla sulfonilomocznika niż dla leków z nowszych grup leków przeciwcukrzycowych. <p>Zalecenie 2: CDEC rekomenduje włączenie insuliny izofanowej u większości osób dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie uzyskują odpowiedniej kontroli choroby w leczeniu metforminą i pochodną sulfonilomocznika.</p>	-	+

		<p>Uzasadnienie:</p> <p>1. Wyniki metaanalizy 24 badań RCT u chorych z cukrzycą typu 2 i nieodpowiednią kontrolą glikemii w terapii metforminą skojarzoną z pochodną sulfonilomoczn ka, istotne spadki stężenia hemoglobiny HbA1c były podobnego rzędu dla wszystkich grup leków przeciwcukrzycowych dodanych do bieżącej terapii, z wyjątkiem inh bitorów α-glukozydazy i meglitynidów. Dodanie insuliny izofanowej było najbardziej kosztobefektywne.</p> <p>2. Istnieje znacznie więcej długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa dla insuliny izofanowej niż dla leków z nowszych grup leków przeciwcukrzycowych.</p> <p>Zalecenie 3: W przypadku, gdy pacjenci nie mogą przyjmować insuliny w opcji trzeciej linii leczenia CDEC rekomenduje dodanie inhibitorów DPP-4 do terapii metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>Uzasadnienie: Zastosowanie inh bitorów DPP-4 było najbardziej opłacalną opcją, gdy wyłączono insuliny z analizy opłacalności.</p>		
USA	ACP 2012	<p>Zalecenie 1: ACP rekomenduje włączenie doustnej farmakoterapii w przypadku gdy poprzez zmianę stylu życia, w tym dietę, aktywność fizyczną i utratę masy ciała nie udało się poprawić hipoglikemii.</p> <p>Zalecenie 2: ACP rekomenduje monoterapię metforminą we wstępnej farmakoterapii w leczeniu większości pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Zalecenie 3: ACP rekomenduje, włączenie drugiego leku jeśli zmiana stylu życia i terapia metforminą nie są wystarczające w kontroli hiperglikemii.</p>	-	-
Świat	IDF 2012	<p>IDF zaleca rozpoczęcie przyjmowania leków obniżających stężenie glukozy w przypadku gdy zmiana stylu życia okazuje się nie skuteczna. Wsparcie w zmianie stylu życia powinno być utrzymywane przez cały czas trwania terapii. Wprowadzenie każdego nowego leku do terapii lub zmiana dawki powinno być uznawane za próbę i powinno być monitorowane w ciągu 3 miesięcy. Rozpoczynając każdą terapię należy brać pod uwagę koszty oraz stosunek zysku do ryzyka. Należy rozważyć przerwanie nieefektywnej terapii.</p> <p><u>I linia terapii</u> – metformina (jeżeli nie ma przeciwwskazań), inne opcje: sulfonilomocznik, glinydy lub u niektórych pacjentów inhibitory α-glukozydazy. W niektórych przypadkach, jeśli przewiduje się, że monoterapia może być nieskuteczna zaleca się terapię skojarzoną z 2 leków.</p> <p><u>II linia terapii</u> – jeśli nie udaje się obniżyć stężenia glukozy zaleca się dodanie sulfonilomoczn ka.</p> <p>Inne opcje: dodanie metforminy jeśli nie była stosowana w I linii, inh bitora α-glukozydazy, inhibitora DPP-4 lub tiazolidynedionu. Szybko działające leki pobudzające wydzielanie insuliny są alternatywą dla sulfonilomocznika.</p> <p><u>III linia terapii</u> – jeśli nie udaje się obniżyć stężenia glukozy zaleca się włączenie insuliny lub trzeciego leku doustnego (inhibitora α-glukozydazy, inhibitora DPP-4 lub tiazolidynedionu)</p> <p><u>IV linia terapii</u> - gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające, aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane.</p>	-	+
Szkocja	SIGN 2010	<p>Ogólne zalecenia:</p> <p>W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, widadgliptyna, saksagliptyna).</p> <p>U pacjentów otyłych ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 .</p> <p>Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii.</p> <p>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.</p>	-	+

Anglia i Walia	NICE 2009	<p>Rekomendacja z 2009 dotyczy stosowania inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna), NICE nie wymienia wśród nich linagliptyny ale w innym miejscu NICE zamieszcza informację o włączeniu linagliptyny do listy zalecanych inhibitorów DPP-4 w przyszłym raporcie ¹⁰</p> <p>NICE zaleca, aby rozważyć stosowanie inhibitorów DPP-4:</p> <p>W terapii II linii zamiast sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, kiedy kontrola glukozy we krwi jest lub staje się nieodpowiednia (HbA1c \geq 6.5%, lub inny wyższy poziom ustalony z danym pacjentem), jeśli:</p> <p>Pacjent ma wysokie ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji (np. ludzie starsi lub ludzie pracujący na wysokościach lub obsługujący ciężki sprzęt)</p> <p>Pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do stosowania sulfonilomocznika</p> <p>W terapii II linii w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem I linii jeżeli kontrola glukozy we krwi jest lub staje się nieodpowiednia (HbA1c \geq 6.5%, lub inny wyższy poziom ustalony z danym pacjentem), jeśli:</p> <p>Pacjent nie toleruje metforminy lub ma przeciwwskazania do jej stosowania.</p> <p>W terapii III linii do metforminy I linii i sulfonilomocznika II linii jeżeli kontrola glukozy we krwi jest lub staje się nieodpowiednia (HbA1c \geq 7.5%, lub inny wyższy poziom ustalony z danym pacjentem) i stosowanie insuliny jest niewskazane lub niewłaściwe</p> <p>Zaleca się kontynuację terapii inhibitorami DPP-4 tylko jeśli obserwuje się pozytywną odpowiedź metaboliczną (spadek HbA1c o co najmniej 0,5% w ciągu 6 miesięcy).</p> <p>Inhibitory DPP-4 mogą być bardziej wskazane niż tiazolidynedion (pioglitazon) jeśli: Dalszy wzrost masy ciała mógłby spowodować lub pogorszyć problemy związane z wysoką masą ciała. Pacjent ma przeciwwskazania, nie toleruje lub nie odpowiadał na leczenie tiazolidynedionem</p> <p>W przypadku gdy odpowiedź na obydwa leki (inhibitory DPP-4 i tiazolidynedion) jest podobna, wybór pozostawia się pacjentowi.</p>	+/- Informacja o zamieszczeniu linagliptyny w następnej rekomendacji	+
-------------------	-----------	---	---	---

Interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych

W trakcie postępowanie wystąpiono łącznie do 7 ekspertów klinicznych. Uzyskano 2 stanowiska, z których żadne nie zostało dopuszczone do wykorzystania w niniejszym raporcie. Powodem był zadeklarowany przez ekspertów konflikt interesów.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Terapia dwulekowa		
metformina + pochodne sulfonilomocznika	Wytyczne kliniczne, status refundacyjny w Polsce	Brak uwag
metformina + inne inhibitory DPP-4		Inhibitory DPP-4 aktualnie nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowych wskazaniach więc nie stanowią dobrego komparatora zgodnie z Wytycznymi HTA. Biorąc jednak pod uwagę pozytywne rekomendacje Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji dotyczące finansowania inhibitorów DPP-4 taka analiza jest bardzo pożądana.
metformina + insulina bazalna		Badania włączone do porównania z insulinami nie odpowiadają statusowi refundacyjnemu w Polsce ponieważ dotyczą sytuacji w których insuliny nie będą stanowiły komparatora dla zastosowania linagliptyny. Do tego porównania włączono 3 badania kliniczne dotyczące zastosowania jednego z długodziałających analogów insuliny tj. insuliny glargine. We wszystkich badaniach pacjenci, którzy byli włączeni do badania a bo nie byli wcześniej leczeni albo byli leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Zgodnie z aktualnym stanem refundacyjnym długodziałające analogi insuliny finansowane są tylko w grupie pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH, a więc jest to zupełnie inna grupa pacjentów niż ta włączona do badań.
Terapia trzylekowa		
metformina + pochodne sulfonilomocznika + inne inhibitory DPP-4	Wytyczne kliniczne, status refundacyjny w Polsce	Inhibitory DPP-4 aktualnie nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowych wskazaniach więc nie stanowią dobrego komparatora zgodnie z Wytycznymi HTA. Biorąc jednak pod uwagę pozytywne rekomendacje Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji dotyczące finansowania inhibitorów DPP-4 taka analiza jest bardzo pożądana.
metformina + pochodne sulfonilomocznika + insulina bazalna		Badania włączone do porównania z insulinami nie odpowiadają statusowi refundacyjnemu w Polsce ponieważ dotyczą sytuacji w których insuliny nie będą stanowiły komparatora dla zastosowania linagliptyny. Do tego porównania włączono 3 badania kliniczne dotyczące zastosowania jednego z długodziałających analogów insuliny tj. insuliny glargine. We wszystkich badaniach pacjenci, którzy byli włączeni do badania a bo nie byli wcześniej leczeni albo byli leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Zgodnie z aktualnym stanem refundacyjnym długodziałające analogi insuliny finansowane są tylko w grupie pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH, a więc jest to zupełnie inna grupa pacjentów niż ta włączona do badań.

Z listy ewentualnych komparatorów wykluczono akarbozę pomimo, iż jest to substancja czynna refundowana w cukrzycy typu 2. Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy tłumaczyli to faktem rzadszego wymieniania akarbozy w wytycznych praktyki klinicznej akarboza, raczej jako lek dodatkowy w przypadku braku możliwości stosowania innych leków doustnych, lub w ogóle jej nie wymieniano.

Z listy potencjalnych komparatorów wykluczono także agonistów receptora GLP-1 oraz pochodne tiazolidynidionu, ponieważ leki te nie są obecnie refundowane w Polsce.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do przeglądu wnioskodawcy włączono następujące przeglądy systematyczne: Monami 2013, Wu 2013, Goossen 2012, Karagiannis 2012, Singh-Franco 2012, Monami 2011, Richard 2011. W niniejszej AWA zostaną opisane przeglądy systematyczne dotyczące bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów DPP-4 i przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności, które odpowiadały najbardziej odpowiadały wnioskowanej interwencji i populacji tj. Monami 2013, Gossen 2012, Singh-Franco 2012, Richard 2011.

Pozostałe przeglądy systematyczne, które nie dotyczyły bezpośrednio wnioskowanej populacji bądź interwencji nie zostały opisane w niniejszej AWA. Szczegóły znajdują się natomiast w analizie skuteczności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny w rozdziale 2.2 *Wyniki przeglądu opracowań wtórnych*.

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające bezpieczeństwo i efektywność kliniczną linagliptyny w cukrzycy typu 2

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Monami 2013 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: systematyczne zgromadzenie informacji o zapaleniu trzustki z randomizowanych badań klinicznych dla inhibitorów DPP-4</p> <p>Synteza wyników: metaanaliza</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 1 marca 2013 r.</p> <p>Bazy danych objęte wyszukiwaniem: Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials</p>	<p>Populacja: osoby z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencja: inh bitory DPP-4</p> <p>Komparatory: placebo lub aktywny komparator (doustne leki hipoglikemizujące lub insulina, inne niż inh bitory DPP-4)</p> <p>Punkty końcowe: wpływ DPP-4 na występowanie zapaleń trzustki</p> <p>częstość występowania raka trzustki oraz zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka: badania kliniczne z randomizacją; czas trwania ≥ 12 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 129 badań, 19 badań dotyczyło linagliptyny, 5 badań spełniało kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy (Ross 2012, Taskinen 2011, Owens 2011, Forst 2010, Gallwitz 2012)</p> <p>Kluczowe wyniki: Ogólne ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i raka trzustki nie różniło się pomiędzy inhibitorami DPP-4 a komparatorami, Mantel-Haenszel-OR=0,93, 95% CI=(0,51; 1,69). Stosowanie <u>linagliptyny</u> nie wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki, Mantel-Haenszel-OR=1,62, 95% CI=(0,37; 7,02).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Liczba rozpoznanych przypadków zapalenia trzustki jest niewie ka oraz przedział ufności dla parametru ryzyka jest szeroki, tym niemniej zaprezentowana metaanaliza nie sugeruje wzrostu ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki podczas terapii inh bitorami DPP-4 i podczas terapii LIN. DPP-4 nie miały wpływu na zwiększenie występowania raka trzustki</p>
<p>Goossen 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: kompleksowy profil bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w leczeniu przewlekłej cukrzycy typu 2</p> <p>Synteza wyników: metaanaliza</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 17 października 2011 r.</p> <p>Bazy danych objęte wyszukiwaniem: Medline (PubMed), CENTRAL, Springer (www.springer-link.com), Wiley (onlinel brary.wiley.com)</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencja: inh bitory DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyną)</p> <p>Komparatory: placebo, MET, SU, TZD, inne przeciwcukrzycowe leki</p> <p>Punkty końcowe: bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (vs placebo lub aktywny komparator); czas trwania ≥ 18 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 67 badań RCT, 8 badań dotyczyło linagliptyny, 2 spełniały kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy (Owens 2011, Taskinen 2011)</p> <p>Kluczowe wyniki: metaanaliza dla porównania <u>linagliptyna vs placebo</u>: -zgon, RR= 0,66, 95% CI (0,04; 11,35), $I^2=38\%$, 2 badania, -zdarzenia niepożądane, RR= 1,01, 95% CI (0,95; 1,08), $I^2=14\%$, 6 badań, -ciężkie zdarzenia niepożądane, RR= 0,71, 95% CI (0,47; 1,06), $I^2=36\%$, 5 badań, -zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, RR= 0,85, 95% CI (0,55; 1,30), $I^2=0\%$, 6 badań, -hipoglikemia, RR=1,28(1,50), 95% CI (0,97; 1,69), $I^2=55\%$, 6 badań, -zdarzenia sercowo-naczyniowe, RR=1,81, 95% CI (0,93; 3,52), $I^2=40\%$, 5 badań.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Inhibitory DPP-4 są bezpieczną terapią dla pacjentów z cukrzycą typu 2. Zdaniem autorów przeglądu obawy wyn kające z efektów immunologicznych zostały rozstrzygnięte i nie powinny wpływać na decyzyjność podczas przepisywania tego typu leków. Zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzenia badań wpływu DPP-4 na wystąpienie astenii. Zastrzega się, że pacjenci przyjmujący jakąkolwiek gliptynę powinni być szczególnie monitorowani pod względem zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>

<p>Singh-Franco 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena skuteczności linagliptyny w kontroli glikemii, biomarkery i częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 20 grudnia 2011 r.</p> <p>Bazy danych objęte wyszukiwaniem: Medline, EMBASE, Cochrane Central Regis-ter of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Biomedical Reference Collection, CINAHL, Nursing and Allied Health Collection, Ageline</p>	<p>Populacja: dorośli z cukrzycą typu 2, stosujący terapię linagliptyną w rekomendowanej dawce 5 mg</p> <p>Interwencja: linagliptyna (5 mg) linagliptyna+metformina linagliptyna+pioglitazon linagliptyna+metforminą+SU</p> <p>Komparatory: placebo placebo + (ewentualny lek terapii skojarzonej)</p> <p>Punkty końcowe: zmiana HbA1c</p> <p>Metodyka: badania kliniczne z randomizacją (równoległe lub skrzyżowane); czas trwania ≥ 12 tyg.</p>	<p>Włączone badania: Wszystkie 9 badań RCT dotyczyły linagliptyny, 3 badania spełniały kryteria włączenia do analizy wnioskodawcy (Forst 2010, Taskinen 2011, Owens 2011)</p> <p>Kluczowe wyniki: metaanalizy (model efektów losowych): zmiana HbA_{1c}, WMD=-0,63%, 95% CI=(-0,71; -0,55), odsetek pacjentów z poziomem HbA_{1c} <7%, RR=1,93, 95% CI=(1,57; 2,37), zmiana FPG, WMD=-1,01, CI=(-1,32; 0,70), zmiana masy ciała, WMD=0,36, CI=(0,10; 0,62), odsetek pacjentów z hipoglikemią, RR=0,62, CI=(0,13; 2,92).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Zdaniem autorów przeglądu zastosowanie <u>linagliptyny</u> związane jest z niewie kim aczkolwiek istotnym zmniejszeniem parametrów HbA_{1c} oraz FPG oraz poprawą wskaźnika podatności DI po 12-24 tygodniach względem placebo. Terapia najprawdopodobniej przyniesie największe korzyści pacjentom: z HbA<9%, w terapii skojarzonej, stosującym się do zaleceń obniżania swojej wagi, zdolnym rozpoznać hipoglikemię, zatrzymywanie płynów w organizmie oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Długookresowe badania są niezbędne aby określić trwałość efektu terapeutycznego w czasie, komplikacje mikro i makro-naczyniowe, stosunek kosztów do efektywności oraz bezpieczeństwa.</p>
<p>Richard 2011 <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Cel: ocena tolerancji inhibitorów DPP-4 stosowanych w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu cukrzyca typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2011</p> <p>Bazy danych objęte wyszukiwaniem: PubMed Web of Science</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 i poziomem HbA_{1c} $\geq 6,5\%$</p> <p>Interwencja: inh bitory DPP-4 (wildagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna, sitagliptyna)</p> <p>Komparatory: placebo, akarboza, MET, pioglitazon</p> <p>Punkty końcowe: bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: randomizowane badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w których raportowano zdarzenia niepożądane, metaanalizy, badania farmakokinetyczne</p>	<p>Włączone badania: 45 badań RCT w tym 3 dotyczyły linagliptyny podawanej w monoterapii i tym samym nie spełniały kryterium włączenia do przeglądu wnioskodawcy. W związku z powyższym poniżej zostanie przedstawiona jedynie konkluzja dotycząca bezpieczeństwa linagliptyny.</p> <p>Kluczowe wyniki: Badania dla linagliptyny wskazywały na brak poważnych działań niepożądanych. Wymienianymi reakcjami były: zakażenia nosowej części gardła, nadciśnienie, ból głowy i ból pleców. Jeden pacjent po przyjęciu jednej dawki leku został wycofany z badania ze względu na dodatkowe skurcze komorowe.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Na podstawie doniesień prezentowanego przeglądu inhibitory DPP-4 posiadają ogólnie akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym:

- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- HAS (Haute Autorité de santé),
- NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment),
- NICE (National Institute for Clinical Excellence),
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 4.08.2014 r.

Selekcja badań była dokonywana niezależnie przez dwóch badaczy w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku braku zgodności była prowadzona dyskusja pomiędzy badaczami do czasu osiągnięcia konsensusu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 24-25.09.2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo linagliptyny we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Ponieważ w trakcie wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących linagliptynę bezpośrednio ze wszystkimi komparatorami autorzy analiz wnioskodawcy podjęli decyzję o przeprowadzeniu kolejnych wyszukiwań dowodów naukowych, które można wykorzystać do przeprowadzenia porównań pośrednich z gliklazydem, innymi inhibitorami DPP-4 i insulinami.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja dla wszystkich wyszukiwań	chorzy z cukrzycą typu 2	nie spełniające kryteriów włączenia
Interwencja	linagliptyna 5 mg – stosowana w monoterapii (I linia), w skojarzeniu z metforminą (II linia) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomoczn ka (III linia) w dawce 5 mg 1x dziennie	dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparatory	- glimepiryd lub gliklazyd (II linia) - inhibitory DPP-4 (II i III linia) - insulina bazalna (II i III linia)	nie spełniające kryteriów włączenia

	- placebo (wszystkie linie)	
Punkty końcowe	skuteczność leczenia: - zmiana poziomu HbA1c - odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$ - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG) - HOMA β lub HOMA IR - bezpieczeństwo leczenia	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia
Typ badań	randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (nie dotyczy badań porównawczych dla komparatorów)	artykuły przeglądowe i pogładowe
Inne kryteria dla wszystkich wyszukiwań	horyzont czasowy obserwacji ≥ 12 tyg	nie spełniające kryteriów włączenia
przegląd systematyczny dla glikazydu		
Interwencja	gl klazyd w skojarzeniu z metforminą (II linia)	nie spełniające kryteriów włączenia
Komparatory	placebo	nie spełniające kryteriów włączenia
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności leczenia: - zmiana poziomu HbA1c - odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$ - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG) - HOMA β lub HOMA IR co najmniej jedno kryterium obligatoryjne	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia
Typ badań	randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne (w przypadku braku dostępności badań zaślepionych, dopuszczono możliwość włączenia badań otwartych spełniających pozostałe kryteria włączenia)	artykuły przeglądowe i pogładowe
przegląd systematyczny dla inhibitorów DPP-4		
Interwencja	inhibitor DPP-4 w skojarzeniu z metforminą (II linia) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (III linia) zgodnie ze wskazaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla poszczególnych inhibitorów DPP-4	dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparatory	placebo (wszystkie schematy leczenia)	nie spełniające kryteriów włączenia
Punkty końcowe	zmiana poziomu HbA1c - odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$ - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG) - HOMA β lub HOMA IR	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia
Typ badań	randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne (w przypadku braku dostępności badań zaślepionych, dopuszczono możliwość włączenia badań otwartych spełniających pozostałe kryteria włączenia)	artykuły przeglądowe i pogładowe
przegląd systematyczny dla insuliny		
Interwencja	insulina bazalna w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa) lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlekowa)	nie spełniające kryteriów włączenia
Komparatory	placebo terapia dwu- i trójlekowa	nie spełniające kryteriów włączenia
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności leczenia: - zmiana poziomu HbA1c	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie

	- odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <7,0% lub o $\geq 0,5\%$ - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG) lub po posiłku (PPG) - HOMA β lub HOMA IR co najmniej jedno kryterium obligatoryjne	mechanizmów choroby i leczenia
Typ badań	randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badania kliniczne (w przypadku braku dostępności badań zaślepionych, dopuszczono możliwość włączenia badań otwartych spełniających pozostałe kryteria włączenia)	artykuły przeglądowe i poglądowe

Agencja nie zgłasza uwag do zaproponowanych schematów PICO.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W toku przeszukiwań baz danych autorzy analiz wnioskodawcy zidentyfikowali 15 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2:

- 1 badanie porównujące linagliptynę z sitagliptyną w monoterapii: Rauch 2012 (ze względu na krótki okres obserwacji badanie włączono jedynie w zakresie porównania bezpieczeństwa z sitagliptyną);
- 3 badania porównujące linagliptynę z glimepirydem w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014;
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo w monoterapii: Barnett 2012, del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012;
- 3 badania porównujące linagliptynę z placebo w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011;
- 1 badanie porównujące linagliptynę z placebo w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika): Owens 2011
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo, w których pacjenci przyjmowali linagliptynę w monoterapii bądź w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi : McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, Barnett 2013.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla linagliptyny wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
II linia					
Forst 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe (45), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 6 tygodni - po randomizacji 12 tygodni H ₀ superiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=66	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=71 glimepiryd (początkowa dawka 1 mg 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=65	<u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2 trwająca ≥3 m-ce; kobiety i mężczyźni w wieku 21-75 lat; BMI 25-40 kg/m ² ; niewystarczająca kontrola hipogl kemii pomimo wcześniejszego leczenia MET (poziom HbA1c 7,0-9,0%) lub MET w połączeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym, innym niż pioglitazon i rozyglitazon (poziom HbA1c 7,5-10,0%); leczenie przeciwcukrzycowe bez zmian przez 10 tyg. przed skринingiem <u>Kryteria wykluczenia:</u> stężenie glukozy w osoczu na czczo >13,3 mmol/l (pomiar wykonany w 2 różnych dniach); wcześniejsza terapia pioglitazonem lub rozyglitazonem w ciągu 6 m-cy lub insuliną w ciągu 3 m-cy przed skринingiem; istotne kliniczne choroby sercowo-naczyniowe, zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy przed rekrutacją; co najmniej jeden nieprawidłowy wyn k laboratoryjny <u>Wcześniejsza terapia:</u> MET w monoterapii lub w połączeniu z innym doustnym lekiem hipogl kemizującym N=333	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowe:</u> zmiana hipoglikemii na czczo; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c ≤7,0%; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c niższe o ≥0,5% w odniesieniu do wartości początkowej <u>Bezpieczeństwo:</u> przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych; ciężkie zdarzenia niepożądane; zmiana masy ciała; infekcje dróg moczowych; zdarzenia niepożądane ogółem
Gallwitz 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe (209), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 6 tygodni - po randomizacji 104 tygodnie + 1 tydzień po zakończeniu obserwacji H ₀ non-inferiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=776	glimepiryd (początkowa dawka 1 mg 1x dz.) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia MET N=776	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-80 lat; cukrzyca typu 2; terapia MET w stabilnej dawce 1500mg/dzień lub wyższej (lub maksymalnej tolerowanej dawce niższej niż 1500 mg/dzień) w monoterapii lub w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym; HbA1c 6,5-10,0% (monoterapia MET) lub 6,0-9,0% (terapia skojarzona); BMI≤40 kg/m ² ; HbA1c 6,5-10,0% na początku badania przesiewowego <u>Kryteria wykluczenia:</u> zdiagnozowany zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy przed badaniem przesiewowym; niewydolność wątroby; terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem lub agonistą GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy przed skринingiem	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowe:</u> epizody hipoglikemii; zmiana wagi ciała; zmiana HbA1c po 52 tyg.; redukcja HbA1c w czasie; występowanie HbA1c <7,0% lub <6,5%; redukcja HbA1c o 0,5%; zmiana w gl kemii na czczo; zmiana 2hPPG; zmiana cholesterolu (LDL, HDL) i triglicerydów <u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
				<p><u>Wcześniejsza terapia:</u> MET w monoterapii lub w połączeniu z innym doustnym lekiem hipoglukemizującym N=1552</p>	powodu działań niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, hiperglikemia, hipoglikemia, zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym
<p>Ross 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Wieloośrodkowe (81), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 6 tygodni - po randomizacji 12 tygodni H₀ non-inferiority i superiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA</p>	<p>linagliptyna (5 mg, 1x dz.) w skojarzeniu z MET N=224 linagliptyna (2,5 mg, 2x dz.) w skojarzeniu z MET N=223</p>	<p>placebo w skojarzeniu z MET N=44</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2; kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 i ≤80 lat; BMI≤45 kg/m²; HbA1c ≥7,0% i ≤10,0% (monoterapia MET) oraz HbA1c ≥7,0% i ≤9,5% (terapia skojarzona MET z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – SU, meglitynidy, inhibitory DPP-4 lub α-glukozydazy w niezmienną dawkę przez 12 tyg. przed wyrażeniem zgody na włączenie do badania; wymagana dawka MET to ≥1500 mg/dzień lub maksymalna tolerowana dawka 2 x dziennie – niezmienną przez ≥12 tyg. przed randomizacją i w trakcie badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> kobiety przed menopauzą w ciąży, w okresie karmienia lub nie stosujące metod zapobiegania ciąży; przeciwwskazania do stosowania MET; zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≥1,5 mg/dl); terapia TZD, agonistą receptora GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> MET w monoterapii lub w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – SU, meglitynidem, inhibitorem DPP-4 lub α-glukozydazy N=491</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> zmiana HbA1c i FPG w czasie; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c niższe o ≥0,5% po 12 tyg. terapii; zmiana FPG względem wartości początkowej; użycie terapii doraźnej</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, ostre zdarzenia niepożądane, hipoglikemia, hiperglikemia, zmiana masy ciała, zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym,</p>
<p>Taskinen 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Wieloośrodkowe (82), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 6 tygodni</p>	<p>linagliptyna (5 mg, 1x dz.) w skojarzeniu z MET N=523</p>	<p>placebo w skojarzeniu z MET N=177</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2; BMI≤40 kg/m²; terapia MET w dawce ≥1500 mg/dzień (lub maksymalnej tolerowanej) i nie więcej niż 1 innym, doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – stosowane niezmiennie przez 10 tyg. przed włączeniem do badania, a dawka MET stabilna przez ≥12 tyg. przed randomizacją; w badaniu przesiewowym: HbA1c 7,0-10,0%(pacjenci stosujący</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG i 2hPPG; zmiana HbA1c i FPG w czasie; odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% lub <6,5%; odsetek</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
	<p>- po randomizacji 25 tygodni</p> <p>H₀ superiority</p> <p>Skala Jadad: 4</p> <p>Typ badania: IIA</p>			<p>MET w monoterapii) oraz 6,5-9,0% (pacjenci leczeni dodatkowo innym lekiem przeciwcukrzycowym); na początku okresu stosowania placebo przed randomizacją HbA1c 7,0-10,0% dla wszystkich pacjentów</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy; zmiana dawki leczenia hormonem tarczycy w ciągu 6 tyg.; terapia steroidami systemowymi na dzień włączenia do badania; zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); niewydolność lub zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny ≥ 135 $\mu\text{mol/l}$); przebyty zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności w ciągu ostatnich 6 m-cy; przebyta ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna; niestabilna lub ostra niewydolność serca; dziedziczna nietolerancja galaktozy; odwodnienie; uczestnictwo w innym badaniu w ciągu ostatnich 2 m-cy</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> MET w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym N=701</p>	<p>pacjentów osiągających HbA1c o $\geq 0,5\%$ niższe niż wartość początkowa</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, ostre zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, hipoglikemia, infekcje dróg moczowych,</p>
<p>Forst 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Jednośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p>Okres obserwacji po randomizacji 12 tygodni</p> <p>H₀ b.d.</p> <p>Skala Jadad: 1</p> <p>Typ badania: IIA</p>	<p>linagliptyna (5 mg., 1 x dz.) w skojarzeniu z MET N=19</p>	<p>Glimepiryd (1-4 mg dz.) w skojarzeniu z MET N=20</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 45-75 lat; cukrzyca typu 2; poziom HbA1c 6,5-8,5%</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zawał serca lub udar w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; upośledzenie funkcji wątroby lub nerek; więcej niż 1 niewyjaśniony epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; wcześniejsze leczenie lekami przeciwcukrzycowymi z wyjątkiem metforminy w ciągu ostatnich 3 miesięcy; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe > 160 lub rozkurczowe > 90 mmHg)</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> metformina w monoterapii N=40</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana HbA1c; poziom glukozy, insuliny, glukagonu, inh bitora aktywatora plazminogenu PAI-1 i asymetrycznej dimetyloargininy</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> -</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, hipoglikemia, zmiana masy ciała</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
III linia					
Owens 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe (100), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodnie - po randomizacji 24 tygodni H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) + metforminą w połączeniu z SU N=793	placebo + metformina w połączeniu z SU N=265	<u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2; kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 i ≤80 lat; BMI≤40 kg/m ² ; HbA1c ≥7,0% i ≤10,0% pomimo stosowania MET w dawce ≥1500 mg/dzień (lub w maksymalnej tolerowanej dawce) i maksymalnej tolerowanej dawki SU – dawka i schemat podawania MET i SU były niezmiennione przez ≥10 tyg. przed włączeniem do badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> warunki kliniczne pacjenta, które w opinii badacza mogą zakłócać jego uczestnictwo i bezpieczeństwo w badaniu; zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby; niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek; trwająca ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna; dziedziczna nietolerancja galaktozy; osoby nie będące w stanie lub nie chcące unikania ciąży i okresu karmienia; terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogami GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości (np. sibutramina, rimonabant, orlistat) w ciągu 3 m-cy od włączenia do badania <u>Wcześniejsza terapia:</u> MET w połączeniu z SU N=1058	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów osiągających HbA1c <6,5% lub <7,0%; odsetek pacjentów osiągających stężenie HbA1c niższe o ≥0,5% po 24 tyg. terapii; zmiana glikemii na czczo w odniesieniu do wartości początkowej <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, ostre zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym, infekcje, hipoglikemia, hiperglikemia, zmiana masy ciała, zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym, zdarzenia niepożądane związane z układem kostno-szkieletowym i tkanką łączną, zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym, zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym,
Różne schematy leczenia (MIX) - bezpieczeństwo					
McGill 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2	linagliptyna (5 mg, 1 x dziennie) oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia	placebo oraz kontynuacja wcześniejszego leczenia N=65	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, spełniający kryterium ciężkich zaburzeń czynności nerek (CKD stopień 4/5) w badaniu przesiewowym musieli mieć eGFR <30 ml/min/1,73m ² ; kobiety (bezpłodne lub stosujące medycznie zatwierdzone metody kontroli urodzeń) i mężczyźni w wieku 18-80 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2; wcześniejsze leczenie lekami	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c do 12 tyg. <u>Drugorzędowe:</u> zmiana HbA1c, FPG, leczenia hipoglikemizującego w tle i masy ciała do 52 tyg.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
	tygodnie - po randomizacji 53 tygodni H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	N=68		hipogl kemizującymi, w tym insuliną, SU, glinidami, pioglitazonem lub inhibitorem α-glukozydazy; obecne leczenie przeciwcukrzycowe musiało być niezmiennie przez ≥8 tyg. przed włączeniem do badania; przy braku przewlekłego dializowania); HbA1c >7 i ≤10%; BMI ≤45 kg/m ² <u>Kryteria wykluczenia:</u> zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu ostatnich 6 m-cy; wszelkie wymogi do ostrej dializy w ciągu ostatnich 3 m-cy; przeszczep nerki; zaburzenia czynności wątroby; stosowanie innego inhibitora DPP-4 lub leku stosowanego w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy <u>Wcześniejsza terapia:</u> insulina (w monoterapii lub w skojarzeniu) lub SU (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi OAD) lub glitazon lub inhibitor α-glukozydazy w skojarzeniu z glinidem N=133	<u>Bezpieczeństwo:</u> odsetek zgonów, zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, hipoglikemia, hiperglikemia, zmiana masy ciała,
Thrasher 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe (74) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodni - po randomizacji 25 tygodni H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) w monoterapii bądź kontynuacja wcześniejszego o leczenia N=106	placebo w monoterapii bądź kontynuacja wcześniejszego leczenia N=120	<u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni i kobiety, którzy samodzielnie określili swoją rasę jako czarną lub afroamerykańską; wiek 18-80 lat; zdiagnozowana ≥3 m-ce wcześniej cukrzyca typu 2; BMI≤45 kg/m ² ; w badaniu przesiewowym HbA1c ≥7,5% i ≤11,0%; brak wcześniejszego leczenia lub terapia 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym – bez zmian przez ≥10 tyg. przed skринingiem <u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; przebyty zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności w ciągu 3 m-cy przed skринingiem; zaburzenia czynności wątroby (definiowane jako poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); terapia lekami stosowanymi w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy przed skринingiem lub rozpoczęcie terapii w trakcie trwania badania; stosowanie insuliny lub agonisty GLP-1 w ciągu 3 m-cy przed skринingiem; stosowanie inhibitorów DPP-4; stosowanie steroidów systemowych w trakcie badania przesiewowego; przebyta operacja bariatryczna; osoby stosujące terapię hormonami tarczycy o ile dawka uległa zmianie w ciągu 6 tyg. przed skринingiem	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowe:</u> redukcja HbA1c w czasie; osiągnięcie HbA1c <7,0% lub <6,5%; osiągnięcie zmiany HbA1c o ≥0,5% względem wartości początkowej; zmiana FPG względem wartości początkowej; zmiana jakości życia (QOL) na skali EQ-5D i DTSQs/c <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem; przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, hipoglikemia, hiperglikemia; zmiana masy ciała;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
				<u>Wcześniejsza terapia:</u> brak lub maksymalnie 1 doustny lek przeciwcukrzycowy N=226	zdarzenia niepożądane związane z nerkami i układem moczowym; infekcje dróg moczowych
Yki-Järvinen 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe (167) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodnie - po randomizacji 52 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	linagliptyna (5 mg 1xdz.) + insulina bazalna + OAD N=631	placebo + insulina bazalna + OAD N=630	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku ≥18; cu-krzyca typu 2 niewłaściwie kontrolowana (poziom HbA1c ≥ 7,0% i ≤10%); BMI ≤ 45 kg/m ² ; terapia insuliną bazalną w monoterapii bądź w skojarzeniu z metforminą i/lub pioglitazonem przez co najmniej 12 tygodni; dopuszczalne insuliny: glargina, detemir, insulina NPH; stała dawka insuliny w ciągu 12 tygodni do randomizacji, dopuszczalne zmiany dawki <10% dawki początkowej; całkowita dawka stosowanej insuliny nie mogła ulec zmianie o >10% wartości wyjściowej w ciągu 12 tygodni przed randomizacją <u>Kryteria wykluczenia:</u> niekontrolowana hiperglikemia na czczo (poziom glukozy >13,3mmol/L) podczas fazy wstępnej przed randomizacją; zawał mięśnia sercowego, udar lub przemijający incydent niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby; operacja zespolenia omijającego żołądek w ciągu 5 lat do rozpoczęcia badania; nadwrażliwość lub alergia na leki będące przedmiotem badania; przeciwwskazania do stosowania metforminy bądź pioglitazonu; leczenie rozglitazonem, pochodną sulfonilomocznika, analogami GLP-1 inhibitorami DPP-4 bądź lekami na otyłość w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; uzależnienie od a alkoholu lub narkotyków w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; leczenie kortykosteroidami systemowymi; zmiana w dawkowaniu hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; ciąża lub karmienie piersią; brak antykoncepcji u kobiet przed menopauzą <u>Wcześniejsza terapia:</u> insulina w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD N=1263	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c po 24 tygodniach terapii <u>Drugorzędowe:</u> zmiana FPG i HbA1c w czasie, zmiana FPG w 52 tygodniu, odsetek pacjentów osiagających HbA1c <7,0%; odsetek pacjentów osiagających stężenie HbA1c niższe o ≥0,5%; zmiana dawki insuliny; inne oceniane punkty końcowe: stosowanie terapii ratunkowej, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo, parametry laboratoryjne <u>Bezpieczeństwo:</u> odsetek zgonów; zdarzenia niepożądane ogółem; przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych; ciężkie zdarzenia niepożądane; ostre zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; hipoglikemia; zmiana masy ciała; zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym;
Barnett 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe (33), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	linagliptyna (5 mg 1xdz.) + dotychczasowe leczenie N=162	placebo + dotychczasowe leczenie N=79	<u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni i kobiety w wieku >70 lat z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną (poziom HbA1c ≥7,0%); stabilne dawki metforminy, pochodnej sulfonilomocznika, insuliny bazalnej lub ich kombinacji przez co najmniej 8 tygodni	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w tygodniu 24

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodnie - po randomizacji 24 tygodnie</p> <p>H₀ superiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA</p>			<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niekontrolowana glukemia na czczo > 13,3 mmol/l; nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby; zawał mięśnia sercowego, udar lub przemijający incydent niedokrwienny w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; operacja bariatryczna; obecne leczenie szybko działającymi lub mieszanymi insulinami, leczenie steroidami; leczenie tiazolidynodionem, meglitinidem, inhibitorami α-glukozydazy, analogami GLP1, inhibitorami DPP-4 lub lekami na otyłość w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, insuliną bazalną N=241</p>	<p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% po 24 tygodniach, odsetek pacjentów z ≥0,5% redukcją poziomu HbA1c po 24 tygodniach; zmiana FPG; terapia ratunkowa; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c (<7,5%, <8,0%, 8,5%) był analizowany post-hoc</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, ostre zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, hipoglikemia, hiperglikemia, zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym</p>
I linia - bezpieczeństwo					
<p>Barnett 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Wieloośrodkowe (53), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Okres obserwacji: - przed randomizacją 6 tygodni - po randomizacji 18 (placebo), 34 (glimepiryd), 52 tygodnie</p> <p>H₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA</p>	<p>linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=151</p>	<p>placebo (18 tyg.) - I faza N=76 glimepiryd (1-4 mg 1x dz.; 34 tyg.) - II faza N=64</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni w wieku 18-80 lat; cukrzyca typu 2; niewystarczająca kontrola glikemii (pacjenci wcześniej nieleczeni: HbA1c 7,0-10,0%, 7,0-9,0% w Kanadzie; pacjenci przyjmujący doustne leki przeciw cukrzycowe: HbA1c 6,5-9,0%); osoby niekwalifikujące się do leczenia MET; BMI ≤40 kg/m²; pacjenci uprzednio nieleczeni definiowani jako osoby, które nigdy nie otrzymały leczenia hipoglikemizującego lub przeszli okres wymywania ≥10 tyg.; leczenie hipoglikemizujące niezmienione przez ≥10 tyg. poprzedzających zgodę na badanie</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; ciężka niewydolność nerek (szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≤30 ml/min w oparciu o równanie MDRD); zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> stopień odpowiedzi w 18 tyg. (odsetek pacjentów osiągających HbA1c <6,5%, HbA1c <7,0% i redukcję HbA1c w odniesieniu do wartości początkowej o ≥0,5%); zmiana glukemii na czczo w 18 tyg. w odniesieniu do wartości początkowej; zmiany HbA1c i FPG w czasie</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> odsetek zgonów; zdarzenia</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
				AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); dziedziczna nietolerancja galaktozy; terapia GLP-1, TZD, insulina lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy lub stosowanie badanego leku w ciągu ostatnich 2 m-cy; nadwrażliwość lub alergia na badany lek; kobiety w wieku przedmenopauzalnym: w ciąży, karmiące lub niestosujące antykoncepcji <u>Wcześniejsza terapia:</u> grupa linagliptyny: brak – 55,1%, 1 lek – 42,9%, ≥2 leki – 2,0% grupa placebo/glimepiryd: brak – 52,1%, 1 lek – 46,6%, ≥2 leki – 1,4% N=227	niepożądane ogółem; przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym; hipoglikemia; hiperglikemia; zmiana masy ciała; zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym
Del Prato 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe (66), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 6 tygodni - po randomizacji 24 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=336	placebo N=167	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-80 lat, BMI ≤40 kg/m ² ; osoby uprzednio nieleczone lub przyjmujące 1 OAD (z wył. TZD); poziom HbA1c u osób wcześniej leczonych: 6,5-9,0%, u osób wcześniej nie leczonych: 7,0-10,0%; poziom HbA1c na początku okresu przed randomizacją 7,0-10,0% w obu grupach <u>Kryteria wykluczenia:</u> zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy od włączenia do badania; zaburzenia czynności wątroby w badaniu przesiewowym; przyjmowanie rozyglitazonu, pioglitazonu, analogów GLP-1, insuliny, leków stosowanych w leczeniu otyłości (np. sibutramina, rimonabant, orlistat) w ciągu 3 m-cy od włączenia do badania; przyjmowanie steroidów systemowych; osoby, u których nastąpiła zmiana dawki leku stosowanego w leczeniu hormonem tarczycy w ciągu 6 tyg. od skriningu <u>Wcześniejsza terapia:</u> brak lub przyjmowanie 1 doustnego leku przeciwcukrzycowego N=503	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowe:</u> całkowita odpowiedź – odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowe stężenie HbA1c (<7,0% lub <6,5%); odpowiedź względna – HbA1c obniżone o ≥0,5%; zmniejszenie wartości wyjściowej HbA1c w czasie; obniżenie wartości gl kemii na czczo; MTT—zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku <u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem; przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; infekcje; hipoglikemia; hiperglikemia;
Haak 2012	Wieloośrodkowe (33), międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=142	placebo N=72	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-80 lat; cukrzyca typu 2; BMI≤40 kg/m ² ; brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie nie więcej niż 1 OAD (nie-zmiennie przez 10 tyg. przed włączeniem do badania); HbA1c w badaniu przesiewowym ≥7,0% i ≤10,5% (osoby	<u>Pierwszorzędowy:</u> średnia zmiana HbA1c

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 6 tygodni - po randomizacji 24 tygodnie H₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA</p>			<p>wcześniej leczone) oraz $\geq 7,5\%$ i $< 11,0\%$ (osoby wcześniej nieleczone); HbA1c na początku okresu placebo $\geq 7,5\%$ i $< 11,0\%$</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsza terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogiem GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu 3 m-cy; przyjmowanie steroidów systemowych i osoby, u których nastąpiła zmiana dawki leku stosowanego w leczeniu hormonem tarczycy, w ciągu 6 tyg.; zespolenie omijające żołądek; zawał serca, udar mózgu lub przem jający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy; niestabilna lub zastoinowa niewydolność serca; niewydolność nerek lub osłabienie nerek w badaniu przesiewowym; zaburzenia czynności wątroby; nadwrażliwość lub alergia na linagliptynę lub jej składniki pomocnicze, metforminę lub placebo; nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 3 m-cy; ostra lub przewlekła kwasica metaboliczna; dziedziczna nietolerancja galaktozy; kobiety przed menopauzą: w ciąży lub w okresie karmienia</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> brak lub stosowanie nie więcej niż 1 doustnego leku przeciwcukrzycowego N=791</p>	<p><u>Drugorzędowe:</u> średnia zmiana FPG; średnia zmiana HbA1c i FPG w czasie; odsetek pacjentów wymagających terapii doraźnej</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym; infekcje; hipoglikemia; zmiana masy ciała; zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym; infekcje dróg moczowych</p>
<p>Kawamori 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Wieloośrodkowe (47) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 4 tygodni - po randomizacji 26 tygodni H₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA</p>	<p>linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=159</p>	<p>placebo N=80</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni i kobiety w wieku 20-80 lat; cukrzyca typu 2; BMI ≤ 40 kg/m²; niewystarczająca kontrola glikemii: HbA1c 7,0-10,0% (pacjenci wcześniej nieleczeni) lub 7,0-9,0% - w badaniu przesiewowym lub 7,0-10,0% - po okresie wymywania (pacjenci przyjmujący 1 lub 2 OADy przez ≥ 10 tyg.)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża; poziom glukemii na czczo (FPG) $> 13,3$ mmol/l (240 mg/dl) w okresie przed randomizacją; zawał serca, udar mózgu lub przem jający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby (poziomy ALT, AST, ALP wyższe niż 3 x górna wartość prawidłowa); terapia glitazonem, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy; stosowanie badanego leku w ciągu ostatnich 2 m-cy; znana nietolerancja, alergia lub nadwrażliwość na woglibozę lub inne towarzyszące leki</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana HbA1c</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów osiagających HbA1c $< 6,5\%$ lub $< 7,0\%$; zmiana HbA1c w czasie; zmiana FPG; zmiana FPG w czasie</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych; ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie terapii z powodu ciężkich działań niepożądanych; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja*	Punkty końcowe
				<u>Wcześniejsza terapia:</u> 1 lub 2 doustne leki przeciwcukrzycowe N=561	związane z układem żołądkowo-jelitowym, zdarzenia niepożądane związane z nerkami i układem moczowym; infekcje, hipoglikemia; zdarzenia niepożądane związane ze skórą
Rauch 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 4 tygodnie - po randomizacji 6 tygodni H ₀ non-inferiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	linagliptyna (5 mg, 1x dz.) N=40	sitagliptyna (100 mg, 1x dz.) N=41	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-80 lat; BMI≤40 kg/m ² ; brak wcześniejszego leczenia lub monoterapia OAD; HbA1c 6,5-10,0% <u>Kryteria wykluczenia:</u> zawał serca, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; zaburzenia czynności wątroby; niewydolność nerek; nadwrażliwość lub alergia na linagliptynę, sitagliptynę lub substancje pomocnicze; terapia rozyglitazonem, pioglitazonem, analogami GLP-1, insuliną lub lekiem stosowanym w leczeniu otyłości w ciągu ostatnich 3 m-cy <u>Wcześniejsza terapia:</u> terapia 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym N=121	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana średniej ważonej stężenia glukozy względem wartości początkowej; zmiana pola pod krzywą czasu efektu AUEC0-2h dla GLP-1 w następstwie MTT <u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG względem wartości początkowej; zmiana glukozy w osoczu (AUEC0-3h) w następstwie MTT <u>Bezpieczeństwo:</u> częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także tych związanych z leczeniem, oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

* liczebność populacji jest sumą liczby wszystkich pacjentów randomizowanych we wszystkich ramionach danego badania

Odnalezione 3 badania kliniczne Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014 uznano za wystraczające do oceny porównania linagliptyny względem glibepirydu.

Dla pozostałych porównań (z gliklazidem, innymi inhibitorami DPP-4, insulinami) przeprowadzono odrębne wyszukiwania, których celem było wyszukanie badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich poprzez wspólną grupę placebo.

Dla porównania pośredniego z innymi inhibitorami DPP-4 do przeglądu systematycznego włączono:

Dla terapii dwulekowej:

- 3 badania porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo w terapii dwulekowej: badania DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011;
- 8 badań porównujących skuteczność sitagliptyny z placebo: badania Bergenstal 2012, Charbonnel 2006, Derosa 2012a, Lavallo-González 2013, Raz 2008, Rosenstock 2012, Scott 2008 i Yang 2012;
- 4 badania porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Bosi 2007, Bosi 2009, Derosa 2012b i Pan 2012.

Dla terapii trójlekowej:

- 1 badanie porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo: Moses 2013;
- 2 badania porównujące skuteczność sitagliptyny z placebo: Hermansen 2007 i Makdissi 2012;
- 1 badanie porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Lukashevich 2013.

Wszystkie włączone badania dla terapii dwulekowej były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Populacja badana liczyła od 570 do 1309 pacjentów w badaniach dotyczących saksagliptyny, od 178 do 1284 w badaniach dla sitagliptyny i od 167 do 1179 w badaniach dotyczących wildagliptyny.

Wszystkie włączone badania dla terapii trójlekowej były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Populacja w badaniach wynosiła od 22 (badanie Makdissi 2012) do 441 randomizowanych pacjentów.

W przypadku badań dotyczących terapii dwulekowej badania: Jadzinsky 2009, Bosi 2009, Derosa 2012a, Derosa 2012b dotyczyły populacji pacjentów z nieleczoną wcześniej cukrzycą. Jest to zatem populacja pacjentów inna niż wnioskowana (po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia metforminą lub skojarzeniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika). W analizie wnioskodawcy wyniki tych badań metaanalizowano i porównano z wynikami badań dla linagliptyny, które przeprowadzane były w populacji zgodnej z wnioskowaną. Ze względu na dużą niepewność wyników związaną z różną porównywaną populacją w niniejszej AWA skorygowano wynik porównań pośrednich poprzez wyłączenie badań. Ponieważ jednak stanowiły one część wykonanego porównania pośredniego zaprezentowano także wyniki z analizy wnioskodawcy.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla inhibitorów DPP-4 wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja	Punkty końcowe
II linia					
Saksagliptyna – badania do porównań pośrednich skuteczności					
DeFronzo 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodnie - po randomizacji 24 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	saksagliptyna 5 mg 1x dz. + metforminą (≥1500 i <2550 mg/dzień) N=191	placebo + metforminą (≥1500 i <2550 mg/dzień) N=179	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2; HbA1c ≥7,0% i ≤10,0%; stosowanie MET w stabilnej dawce (≥1500 mg/dzień i <2550 mg/dzień) przez ≥8 tyg. przed skriningiem; wiek 18-77 lat; BMI ≤40 kg/m ² ; stężenie C-peptydu na czczo ≥1,0 ng/ml <u>Kryteria wykluczenia:</u> objawy słabo kontrolowanej cukrzycy; cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna bez kwasicy ketonowej; stosowanie innego leku przeciwcukrzycowego (w ciągu ostatnich 8 tyg.) lub insuliny (w ciągu ostatniego roku); zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; zastoinowa niewydolność serca (stopień III/IV); frakcja wyrzutowa lewej komory ≤40%; ciążę lub sporadyczne stosowanie terapii kortykosteroidami; nadużywanie a alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku; stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A4; czynna choroba wątroby; istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby, nerek, endokrynologiczne, metaboliczne lub hematologiczne w trakcie badania przesiewowego lub stan upośledzenia odporności; ciąża; okres karmienia <u>Wcześniejsza terapia:</u> stabilna dawka MET (≥1500 i <2550 mg/dzień) N=743	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG; odsetek pacjentów osiagających A1C <7,0%; pole powierzchni pod krzywą stężenia glukozy 3 godziny po posiłku podczas testu obciążenia podaną doustnie glukozą w dawce 75 g <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Jadzinsky 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją: 1 tydzień - po randomizacji: 24 tygodnie (+52 tyg. faza przedłużona) H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	saksagliptyna 5 mg 1x dz. w skojarzeniu z metforminą N=320	placebo w skojarzeniu z metforminą N=328	<u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2; wiek 18-77 lat; HbA1c ≥8 i ≤12% w badaniu przesiewowym; BMI ≤40 kg/m ² ; stężenie C-peptydu na czczo ≥1,0 ng/ml; brak wcześniejszego leczenia lub stosowanie terapii przeciwcukrzycowej przez <1 m-c od momentu diagnozy i niestosowanie terapii hipogl kemizującej przez >3 kolejne dni lub ogółem 7 dni w ciągu 8 tyg. przed skriningiem <u>Kryteria wykluczenia:</u> objawy słabo kontrolowanej cukrzycy; cukrzycowa kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna bez kwasicy ketonowej; stosowanie insuliny w ciągu roku od skriningu; zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; zastoinowa niewydolność serca (stopień III/IV); frakcja wyrzutowa lewej komory ≤40%; przebyta istotna choroba psychiczna, choroba nerek lub wątroby; nadużywanie a alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku; stosowanie	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG; odsetek pacjentów osiagających HbA1c <7,0%; odsetek pacjentów osiagających HbA1c ≤6,5%; odsetek pacjentów wymagających leczenia ratunkowego; zmiana w porównaniu ze stanem wyjściowym pola powierzchni pod krzywą (AUC) od 0 do 180 minut dla stężenia poposiłkowego w odpowiedzi

				inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A4; obniżona odporność immunologiczna; czynna choroba wątroby lub istotne klinicznie zaburzenia czynności wątroby, nerek, endokrynologiczne, metaboliczne lub hematologiczne w trakcie badania przesiewowego <u>Wcześniejsza terapia:</u> brak lub terapia przeciwcukrzycowa nie przekraczająca 1 m-ca <u>Liczebność grup:</u> N=1309 (3 osoby nie otrzymały leczenia)	na próbę doustnego obciążenia glukozą <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Yang 2011 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca	Wieloośrodkowe (40) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - po randomizacji 24 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	saksagliptyna 5 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dzień N=283	placebo + metformina ≥1500 mg/dzień N=287	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni z cukrzycą typu 2; wiek ≥18 lat; HbA1c 7,0-10,0%; terapia MET (stabilna dawka) w monoterapii; stężenie C-peptydu ≥0,33 nmol/l <u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna bez kwasicy ketonowej; objawy słabo kontrolowanej cukrzycy; zastoinowa niewydolność serca (stopień III/IV); frakcja wyrzutowa lewej komory ≤40%; istotna choroba układu krążenia w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; czynna choroba wątroby lub znaczące zaburzenia czynności wątroby; hemoglobinopatia, niestabilna lub szybko postępująca choroba nerek lub choroby autoimmunologiczne skóry w wywiadzie; operacja chirurgiczna przewodu pokarmowego, która może mieć wpływ na wchłanianie leku; nadużywanie a alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku; obniżona odporność (zakażenie wirusem HIV lub transplantacja); ciąża; okres karmienia; inne kliniczne nieprawidłowości zidentyfikowane w badaniu fizykalnym, EKG lub wyniki badań laboratoryjnych które w opinii badacza mogą wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność uczestnictwa pacjenta w badaniu <u>Wcześniejsza terapia:</u> MET w monoterapii (≥1500 mg/dzień) N=570	<u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowe:</u> zmiana FPG; pole powierzchni pod krzywą 0-180 min pole powierzchni pod krzywą od 0 do 180 min dla stężenia poposiłkowego; odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Sitagliptyna – badania do porównań pośrednich skuteczności					
Bergental 2012 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche AG	Wieloośrodkowe (149), randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - po randomizacji 24 tygodnie - faza przedłużona 156 tygodni H ₀ inferiority/ superiority	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dz. N=185	placebo + metformina ≥1500 mg/dz. N=93	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-75 lat; cukrzyca typu 2; poziom HbA1c 7-10%; BMI 25-45 kg/m ² (23-45 w przypadku Azjatów) stabilna wartość ≥12 tygodni <u>Kryteria wykluczenia:</u> przewlekłe powikłania cukrzycy; choroby układu pokarmowego, przebyta operacja bariatryczna, zapalenie trzustki, choroby sercowo-naczyniowe, przyjmowanie innych OAD w ciągu 12 tygodni do rozpoczęcia badania, przyjmowanie >1 tydzień insuliny w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; przyjmowanie kiedykolwiek agonistów GLP-1 lub analogów	<u>Pierwszorzędowe:</u> bezwzględna zmiana poziomu HbA1c <u>Drugorzędowe:</u> % zmiana poziomu HbA1c; Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c ≤6,5% i ≤7%; FPG; masa ciała w 24 i 52 tygodniu;

	Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA			<u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą N=666	zmiana stężenia proinsuliny i insuliny na czczo, stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo, HOMA-β profil lipidowy po 52 tygodniach leczenia <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Charbonnel 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 21 tygodni - po randomizacji 24 tygodni H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dz. N=464	placebo + metformina ≥1500 mg/dz. N=237	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-78 lat; cukrzyca typu 2; poziom HbA1c 7-10%; pacjenci mogli być leczeni metforminą ≥1500 mg/dz. <u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; leczenie insuliną w okresie do 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; zaburzenie funkcji nerek niezwiązane ze stosowaniem metforminy; FPG >14,4 mmol/l (260 mg/l) przed randomizacją <u>Wcześniejsza terapia:</u> możliwe wcześniejsze leczenie grupa sitagliptyna: 59,7% - monoterapia, 34,5% - terapia skojarzona grupa placebo: 65,0% - monoterapia, 29,1% - terapia skojarzona N=701	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana poziomu HbA1c <u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG; zmiana stężenia glukozy, insuliny, C-peptydu mierzone po 60 i 120 minutach po posiłku jak również pole pod krzywą, tj. AUC; parametry lipidowe <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Derosa 2012a <u>Źródło finansowania:</u> Uniwersytet w Pawii	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją: 8 miesięcy ± 2 miesiące - po randomizacji 12 miesięcy H ₀ superiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina 2500 ± 500 mg/dz. N=91	placebo + metformina 2500 ± 500 mg/dz. N=87	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci rasy kaukaskiej w wieku > 18 lat; nieleczenie wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi; poziom HbA1c > 8%; BMI 25-33 kg/m ² <u>Kryteria wykluczenia:</u> kwasica ketonowa w wywiadzie; niestabilna lub gwałtownie pogarszająca się retinopatia cukrzycowa; nefropatia, neuropatia; niewydolność wątroby; niewydolność nerek; poważne choroby układu sercowo-naczyniowego lub choroby naczyń mózgowych w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; ciąża i kamienie piersią <u>Wcześniejsza terapia:</u> brak <u>Liczebność grup:</u> N=178	<u>Pierwszorzędowy:</u> sekrecja insuliny <u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG; zmiana stężenia markery oporności na insulinę, kontrola glikemii <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Lavalle-González 2013	Wieloośrodkowe (169), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją,	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina	placebo + metformina ≥1500 mg/dz. N=183	<u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni i kobiety w wieku 18-80 lat; cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana poziom HbA1c ≥7.0% i 10.5%;	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana poziomu HbA1c po 26 tygodniach leczenia

w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

<p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC</p>	<p>przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodnie - po randomizacji 26+26 tygodni H₀ superiority lub non-inferiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA</p>	<p>≥1500 mg/dz. N=366</p>	<p>kanagliflozyna 100 mg + metformina ≥1500 mg/dz. N=366 kanagliflozyna 300 mg + metformina ≥1500 mg/dz. N=367</p>	<p>stabilna terapia metforminą (≥2,000 mg/dzień lub ≥1,500 mg/dz. w przypadku nietolerancji maksymalnych dawek) przez co najmniej 8 tygodni; poziom FPG <15 mmol/l w tygodniu 2 i stężenie glukozy we krwi na czczo mierzone przy pomocy glukometru ≥6.1 mmol/l i <15 mmol/l w dniu 1 badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> stężenie FPG i/lub stężenie glukozy we krwi mierzone przy pomocy glukometru ≥15.0 mmol/l podczas fazy wstępnej badania; cukrzyca typu 1 w wywiadzie; choroby układu sercowo-naczyniowego w ciągu 3 miesięcy przed fazą wstępną badania; niekontrolowane nadciśnienie; leczenie agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów, insuliną, innym inhibitorem SGLT2, doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z wyjątkiem metforminy bądź metforminy w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika w ciągu 12 tygodni do rozpoczęcia badania; szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR)<55 ml/min; poziom kreatyniny w surowicy ≥124 μmol/l (mężczyźni), ≥115 μmol/l (kobiety)</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą N=1284</p>	<p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c po 52 tygodniach leczenia; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <7% w tygodniu 26; zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku w tygodniu 26 i 52 tygodniu leczenia; ciśnienie skurczowe krwi; zmiana masy ciała; zmiana stężenia trójglicerydów i cholesterolu HDL; test MMTT (ang. mixed meal tolerance test); zmiana stężenia apolipoproteiny B; Inne punkty końcowe: bezpieczeństwo i tolerancja <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.</p>
<p>Raz 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company</p>	<p>Wieloośrodkowe (Austria, Izrael, Meksyk, Peru, USA), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 8 tygodni - po randomizacji 30 tygodni H₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA</p>	<p>sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina 1500-2550 mg/dz. N=96</p>	<p>placebo + metformina 1500-2550 mg/dz. N=94</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-78 lat; cukrzyca typu 2 leczona metforminą, innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub metforminą w kombinacji z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym; BMI 20-43 kg/m²; FPG 7,2-15,6 mmol/l; poziom HbA1c 8-11%; 85% dawek przyjętych zgodnie z zaleceniami lekarza w okresie 2 tygodni przed randomizacją</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> terapia insuliną w okresie do 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; terapia pioglitazonem lub rosiglitazonem lub analogami inkretyn w okresie do 12 tygodni przed kwalifikacją do badania; cukrzyca typu 1; ciąża i kamienie piersią</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> możliwe leczenie metforminą, innymi OAD w monoterapii lub terapii skojarzonej N=190</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c po 18 tygodniach leczenia</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c po 30 tygodniach leczenia; zmiana FPG; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <7%; zmiana stężenia glukozy 2 godziny po posiłku; stężenie insuliny, C-peptydu, stosunek stężenia proinsuliny do insuliny na czczo i po posiłku; obszar pod wykresem dla stężenia glukozy, insuliny, C-peptydu, i stosunku insuliny do glukozy; HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI; odsetek pacjentów wymagających zastosowania dodatkowego leku przeciwcukrzycowego <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.</p>

<p>Rosenstock 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Global Services, LLC</p>	<p>Wieloośrodkowe (85), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 3-4 tygodnie - po randomizacji 12+2 tygodnie H₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA</p>	<p>sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dz. N=65</p>	<p>placebo + metformina ≥1500 mg/dz. N=65</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-65 lat; cukrzyca typu 2 od co najmniej 3 miesięcy; HbA1c ≥7.0% i ≤10,5%; monoterapia metforminą ≥ 3 miesięcy w stałych dawkach ≥ 1500 mg/dz.; BMI 25-45 kg/m² (24-44 kg/m² w przypadku Azjatów); poziom kreatyniny kreatynina <1,5mg/dL – u mężczyzn i <1,4 mg/dL u kobiet</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsze przyjmowanie kanagliflozyny lub przeciwwskazania do jej stosowania; przeciwwskazania lub nadwrażliwość na sitagliptynę lub metforminę; kwasica ketonowa lub cukrzyca typu 1; transplantacja trzustki lub komórek beta; proliferacyjna retinopatia cukrzycowa aktywna lub w wywiadzie; dziedziczny zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub pierwotna glukozuria nerkowa</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą N=451</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana poziomu HbA1c po 12 tygodniach leczenia</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana poziomu FPG po 12 tygodniach leczenia; stosunek stężenia glukozy do stężenia kreatyniny w moczu, pomiar w nocy; masa ciała; odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <6,5% i <7%</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.</p>
<p>Scott 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company</p>	<p>Wieloośrodkowe (Australia, Indie, Włochy, Malezja, Nowa Zelandia, Polska, Szwecja), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodni - po randomizacji 18 tygodni H₀ superiority/ non-inferiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA</p>	<p>sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dz. N=94</p>	<p>placebo + metformina ≥1500 mg/dz. N=92</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-75 lat; cukrzyca typu 2; monoterapia stabilną dawką metforminy (≥1500 mg/dz.) przynajmniej przez 10 tygodni przed kwalifikacją do badania; HbA1c 7-11%</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; leczenie insuliną w okresie do 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; przeciwwskazania do stosowania tiazydynedionów lub metforminy; zaburzenie funkcji nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min); ponad 2-krotne przekroczenie górnej granicy aktywności ALT lub AST; stężenie glukozy na czczo >270 mg/dl</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą N=273</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana poziomu HbA1c</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> FPG; odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%; stężenie insuliny na czczo, stężenie lipidów na czczo; stężenie proinsuliny/stężenie insuliny; HOMA-β; HOMA-IR; wyniki testu MTT</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.</p>
<p>Yang 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Wieloośrodkowe (17) - Chiny, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 12 tygodni - po randomizacji 24</p>	<p>sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina 1000 lub 1700 mg/dz. N=197</p>	<p>placebo + metformina 1000 lub 1700 mg/dz. N=198</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-78 lat; cukrzyca typu 2; nieodpowiednio kontrolowana glikemia (HbA1c ≥7.5% i ≤11.0% podczas monoterapii metforminą w stałej dawce 1000 albo 1700 mg/dobę, HbA1c ≥7.0% i ≤9% podczas terapii skojarzonej metformina + inny lek przeciwcukrzycowy (z wyjątkiem leków z grupy PPARγ)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; kwasica ketonowa zw. z cukrzycą w wywiadzie;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c w zależności od dawki metforminy; zmiana poziomu glukozy we krwi na czczo oraz</p>

	tygodni H ₀ b.d. Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA			aktywna choroba pęcherzyka żółciowego lub wątroby; zastoinowa niewydolność serca; niestabilna choroba wieńcowa; dwukrotnie podwyższony ponad normę poziom enzymów wątrobowych; ciąża, karmienie piersią, przeciwwskazania do stosowania metforminy <u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z innym OAD N=395	2 godziny po posiłku <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Wildagliptyna – badania do porównań pośrednich skuteczności					
Bosi 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceutical Corporation	Wieloośrodkowe (109) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - po randomizacji 24 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	wildagliptyna 50 mg 2x dz. + metformina ≥1500 mg/dzień N=185	placebo + metformina ≥1500 mg/dzień N=182	<u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2; wcześniejsza terapia MET w monoterapii przez ≥3m-ce i w stabilnej dawce (≥1500 mg/dzień) przez ≥4 tyg. przed pierwszą wizytą; HbA1c 7,5-11,0% w badaniu przesiewowym; zgoda na zwiększenie dawki MET do 2000 mg/dzień (o ile nie przyjmowali już maksymalnej tolerowanej dawki); wiek ≥18 i 78 lat; BMI ≥22 i ≤45 kg/m ² ; FPG <15 mmol/l <u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1 lub wtórna forma cukrzycy; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 m-cy; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub operacja wszczęcia by-passów w ciągu ostatnich 6 m-cy; choroba wątroby (marskość lub przewlekłe zapalenie); choroby nerek lub zaburzenia czynności nerek ocenione w oparciu o podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (≥132 μmol/l u mężczyzn i ≥123 μmol/l u kobiet) <u>Wcześniejsza terapia:</u> MET w monoterapii (≥1500 mg/dzień) N=544	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowy:</u> FPG; stężenie lipidów w osoczu na czczo; masa ciała <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Bosi 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceutical Corporation	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją: 2 tygodnie - po randomizacji: 24 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	wildagliptyna 50 mg 2x dz. + metformina 1000 mg 2x dz. N=295	metformina + metformina 500 mg 2x dz. N=294	<u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2 trwająca ≥4 tyg.; mężczyźni i kobiety (stosujące antykoncepcję lub bezpłodne); wiek 18-78 lat; BMI 22-40 kg/m ² ; FPG <15 mmol/l; HbA1c 7,5-11,0%; brak wcześniejszego leczenia definiowanego jako niestosowanie leków przeciw cukrzycowych w przeszłości lub niestosowanie leków przeciw cukrzycowych przez ≥12 tyg. przed skriningiem lub przez >3 m-ce w dowolnym momencie <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciąża; okres karmienia; cukrzyca typu 1; cukrzyca wynikająca z uszkodzenia trzustki; wtórna forma cukrzycy; ostre powikłania metaboliczne cukrzycy w ciągu ostatnich 6 m-cy; objawy istotnych	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG; masa ciała; stężenie lipidów w osoczu na czczo; odsetek odpowiedzi HbA1c <u>Bezpieczeństwo:</u>

				<p>powikłań cukrzycy; ostre infekcje i inne leki, które mogą mieć wpływ na interpretację danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa; zawał mięśnia sercowego, operacja wszczepienia pomostów aortalno-więcnowych, niestabilna dławica piersiowa lub udar mózgu w ciągu ostatnich 6 m-cy; zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia farmakologicznego; nieprawidłowości w EKG; choroba wątroby; przewlekłe leczenie insuliną w ciągu ostatnich 6 m-cy; udział w innym badaniu klinicznym dot. inh bitora DPP-4; stosowanie innego badanego leku w ciągu 30 dni od pierwszej wizyty; poziom ALT lub AST >2 x górna wartość prawidłowa; całkowita bilirubina >2 x górna wartość prawidłowa lub bezpośrednia bilirubina powyżej górnej wartości prawidłowej; klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek lub inne istotne klinicznie nieprawidłowości w wyn kach badań laboratoryjnych</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> brak</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N=1179</p>	
<p>Derosa 2012b <u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją: 8±2 miesiące - po randomizacji: 12 miesięcy H₀ superiority Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA</p>	<p>wildagliptyna 50 mg 2x dz. + metformina N=84</p>	<p>placebo + metformina N=83</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2; wiek >18 lat; brak wcześniejsze-go leczenia przeciwcukrzycowego; HbA1c >8,0% i <11,0%; BMI ≥25 i <30 kg/m²</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> kwasica ketonowa; szybko postępująca retinopatia cukrzycowa, nefropatia, neuropatia, niewydolność wątroby, zaburzenia czynności nerek lub ciężka anemia; ciężkie choroby układu krążenia; zastoinowa niewydolność serca (stopień I-IV); zawał serca, udar mózgu lub choroby naczyń mózgowych w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania; ciąża; okres karmienia; kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące środków antykoncepcyjnych</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> brak</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N=167</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u> zmiana HbA1c, FPG, PPG, FPS (poziom insulin na czczo), HOMA-IR, HOMA β, parametry laboratoryjne</p>
<p>Pan 2012a <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Beijing, China</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodni</p>	<p>wildagliptyna (50 mg 2 x dziennie) + metformina N=146</p>	<p>placebo + metformina N=144</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2; wiek 18-78 lat; niewystarczająca terapia metforminą; HbA1c 7,0-10,0%; wcześniejsza terapia MET przez ≥8 tyg. i w stabilnej dawce (≥1500 mg/dzień) przez ≥4 tyg. przed skринingiem; mężczyźni, bezpłodne kobiety i kobiety w wieku rozrodczym stosujące medycznie zatwierdzone metody antykoncepcji; BMI 20-40 kg/m²; FPG <270 mg/dl</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c <u>Drugorzędowy:</u> zmiana FPG</p>

	- po randomizacji 24 tygodni H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA			<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; cukrzyca wynikająca z uszkodzenia trzustki; wtórna forma cukrzycy; ostre metaboliczne powikłania cukrzycy (kwasica ketonowa lub śpiączka hiperosmotyczna) w ciągu ostatnich 6 m-cy; zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub operacja wszczęcia by-passów w ciągu ostatnich 6 m-cy; zastoinowa niewydolność serca; choroba wątroby (marskość lub przewlekłe zapalenie); nieprawidłowe wyn ki badań laboratoryjnych (poziom ALT i ASP >2 x górna wartość prawidłowa; całkowita bilirubina >2 x górna wartość prawidłowa; stężenie kreatyniny w surowicy ≥1,5 mg/dl u mężczyzn i ≥1,4 mg/dl u kobiet; TSH poniżej wartości prawidłowej; stężenie trójglicerydów na czczo >500 mg/dl)</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą N=438</p>	<u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
III linia					
Saksagliptyna – badania do porównań pośrednich skuteczności					
Moses 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca	Wielorodkowe (35), randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 2 tygodni - po randomizacji 24 tygodni H ₀ b.d. Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	saksagliptyna 5 mg 1x dz. + metformina ≥ 1500 mg+ pochodna sulfonilomocznika ≥ 50% maksymalnej dawki N=129	placebo + metformina ≥ 1500 mg+ pochodna sulfonilomocznika ≥ 50% maksymalnej dawki N=128	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 lat; cukrzyca; BMI ≤40 kg/m²; poziom HbA1c 7.0–10.0% podczas dwulekowej terapii składającej się z metforminy w maksymalnych tolerowanych dawkach i pochodnych sulfonilomocznika w dawce ≥ 50% maksymalnej dawki co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niekontrolowana cukrzyca; klirens kreatyniny (CrCl) <1,0ml/s lub ≥10-krotnie przekroczony górny poziom kinazy kreatyninowej podczas drugiej wizyty; niewydolność serca (klasa III lub IV wg skali NYHA) i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory <40% i/lub nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby; hemoglobinopatie; uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy do rozpoczęcia badania; stosowanie insuliny, inhibitorów DPP-4; analogów GLP-1 lub doustnych leków przeciwcukrzycowych innych niż metformina i pochodnych sulfonilomocznika w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; terapia kortykosteroidami innymi niż terapia zastępcza; terapia induktorem cytochromu P450 3A4; ciąża lub karmienie piersią</p> <p><u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą i pochodną sulfonilomocznika N=257</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c pomiędzy początkiem badania a 24 tygodniem leczenia</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku i na czczo po 24 tygodniach terapii; odsetek pacjentów z HbA1c< 7% w tygodniu 24</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> hipoglikemia, ocena funkcji nerek, masa ciała</p>

Sitagliptyna – badania do porównań pośrednich skuteczności					
Hermansen 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 16 tygodni - po randomizacji 24 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina ≥1500 mg/dz. + glimepiryd 4-8 mg/dz. N=116	placebo + metformina ≥1500 mg/dz. + glimepiryd 4-8 mg/dz. N=116	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-75 lat; cukrzyca typu 2; wcześniejsze leczenie glimepirydem w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą lub leczenie innymi OAD w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z dwoma lekami, lub nieleczenie OAD w ciągu 8 tygodni do rozpoczęcia badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; leczenie insuliną w ciągu 8 tygodni do rozpoczęcia badania; niewydolność nerek; nadwrażliwość, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania glimepirydu, sulfonilomoczników, metforminy lub pioglitazonu <u>Wcześniejsza terapia:</u> możliwa, glimepirydem w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą; a także leczenie innymi OAD w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z dwoma lekami N=441	<u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c w 24 tygodniu leczenia <u>Drugorzędowe:</u> FBP; zmiana stężenia lipidów w 24 tygodniu <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Makdissi 2012 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Jednoośrodkowe (USA), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - po randomizacji 12 tygodni H ₀ b.d. Skala Jadad: 2 Typ badania: IIA	sitagliptyna 100 mg 1x dz. + metformina 1000-2000 mg/dz. + SU N=12	placebo + metformina 1000-2000 mg/dz. + SU N=10	<u>Kryteria włączenia:</u> cukrzyca typu 2; HbA1c 7,5-9%; stabilne dawki OAD, statyn i inhibitorów ACE <u>Kryteria wykluczenia:</u> terapia insuliną, tiazydynionami, antyoksydantami, NLPZ; m kro i makronaczyniowe powikłania cukrzycy <u>Wcześniejsza terapia:</u> metforminą i OAD N=22	<u>Pierwszorzędowe:</u> zmniejszenie wytwarzania reaktywnych form tlenu przez komórki jednojądrowe, ekspresja białek i mRNA komponentu p47phox oksydazy NADPH w komórkach jednojądrowych <u>Drugorzędowe:</u> zmiana stężenia kwasu 13- i 9-hydroksyoktadekadienowego w osoczu F2-izoprostane w moczu <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
Wildagliptyna – badania do porównań pośrednich skuteczności					
Lukashevich 2013 <u>Źródło finansowania:</u>	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone	wildagliptyna 1x dz. + metformina ≥ 1500 mg+	placebo + metformina ≥ 1500 mg+ pochodna sulfonilomocznika ≥ 50% maksymalnej	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 18-80; BMI ≥22 i ≤45 kg/m ² ; cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana za pomocą OAD przez co najmniej 12 tygodni do rozpoczęcia badania	<u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c pomiędzy początkiem badania a 24 tygodniem leczenia

Novartis Pharmaceutic als Corporation	metodą podwójnie ślepej próby. Okres obserwacji: - przed randomizacją 1-2 tygodni - po randomizacji 24 tygodnie H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	glimepiryd \geq 50% maksymalnej zalecanej dawki N=129	zalecanej dawki N=128	<u>Kryteria wykluczenia:</u> poziom glukozy we krwi na czczo \geq 15,0 mmol/l; poważna choroba wątroby, nerek lub układu sercowo-naczyniowego; istotne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych; ciąża lub karmienie piersią <u>Wcześniejsza terapia:</u> OAD (metformina, tiazolidynodion, pochodne sulfonilomoczn ka, glinidy) N=318	<u>Drugorzędowe:</u> zmiana poziomu glukozy na czczo w 24 tygodniu leczenia w porównaniu z tygodniem zerowym; odsetek pacjentów z HbA1c < 7% lub \leq 6,5% w tygodniu 24 <u>Bezpieczeństwo:</u> n.d.
--	--	--	--------------------------	---	---

Dla porównania pośredniego z gliklazydem autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego odnaleźli jedno badanie (Chen 2010) porównujące gliklazyd z placebo w terapii dwulekowej, tj. w skojarzeniu z metforminą. Było to badanie otwarte, równoległe, jednoosrodkowe z randomizacją przeprowadzone bez zaślepienia, trwające 16 tygodni. W badaniu tym porównywano stosowanie gliklazydu w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą. **Należy jednak zauważyć, że populację badaną stanowili pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu cukrzycy.** Wyniki tego badania porównano z wynikami np. badania Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011, które przeprowadzono w populacji pacjentów **po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia** (czyli zgodnymi z wnioskowaną populacją) i wyciągano wnioski dotyczące leczenia linagliptyną vs gliklazyd w terapii dwulekowej ale w populacji wnioskowanej czyli w II linii leczenia. W związku z powyższym ponieważ całe porównanie pośrednie oparte jest o wyniki tylko badania Chen 2010, które dotyczy innej populacji niż wnioskowana w niniejszej AWA nie zostanie przedstawiony wynik tego porównania ze względu na dużą niepewność wyników. Szczegóły dotyczące tego porównania znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziałach 3 i 7.

Dla porównania pośredniego z insulinami autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy do przeglądu systematycznego zakwalifikowali 3 badania porównujące stosowanie insuliny bazalnej z placebo:

- 1 badanie w terapii dwulekowej – LANCET (Pradhan 2009),
- 2 badania w terapii trójlekowej – Russell-Jones 2009, TULIP (Blicklé 2009).

Były to badania randomizowane przeprowadzone bez zaślepienia. W badaniu Russel-Jones 2009 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo liraglutynu z insuliną glargine i z placebo, podawanych z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, przy czym zaślepienie dotyczyło tylko grup, w których przyjmowano liraglutynę oraz placebo. Wszystkie trzy badania były badaniami równoległymi. Czas obserwacji wynosił od 14 tygodni do 9 miesięcy (badanie TULIP). Liczebność populacji w badaniach była zróżnicowana: od 215 do 581 pacjentów.

Badania włączone do porównania z insulinami nie odpowiadają jednak statusowi refundacyjnemu w Polsce ponieważ dotyczą sytuacji w których insuliny nie będą stanowiły komparatora dla zastosowania linagliptyny. Do tego porównania włączono 3 badania kliniczne dotyczące zastosowania jednego z długodziałających analogów insuliny tj. insuliny glargine. We wszystkich badaniach pacjenci, którzy byli włączeni do badania albo nie byli wcześniej leczeni albo byli leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Zgodnie z aktualnym stanem refundacyjnym długodziałające analogi insuliny finansowane są tylko w grupie pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH, a więc jest to zupełnie inna grupa pacjentów niż ta włączona do badań. W związku z powyższym w niniejszej AWA nie zostaną przedstawione wyniki dla tego porównania. Szczegóły znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy w Rozdziałach 3 i 7.

W poniższej tabeli w celu podsumowania zebrano informacje dotyczące porównań linagliptyny z aktywnymi komparatorami przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w AKL.

Tabela 12. Tabela podsumowująca wykonane porównania dla oceny skuteczności klinicznej linagliptyny

Linia leczenia/ badania LIN wykorzystane do porównań pośrednich	Technologie lekowe w badaniach	Badania	Uwagi
Ocena skuteczności - porównanie bezpośrednie			
II linia	LIN+ MET vs glimepiryd+ MET	Forst 2014 Gallwitz 2012 Forst 2010	-
Ocena skuteczności - badania porównań pośrednich			
II linia	gliklazyd+ MET vs PLC+ MET	Chen 2010	Nieadekwatna populacja w badaniu Chen 2010 - brak wcześniejszej terapii
<u>Badania:</u> LINA+ MET vs PLC+ MET	SAKS+ MET vs PLC+ MET	Yang 2011 DeFronzo 2009 Jadzinsky 2009	Jadzinsky 2009- brak wcześniejszej terapii lub nieprzekraczająca 1 m-ca

Ross 2012 Taskinen 2011 Forst 2010	SIT+ MET vs PLC+ MET	Lavalle –González 2013 Bergenstal 2012 Yang 2012 Derosa 2012a Rosenstock 2012 Scott 2008 Raz 2008 Charbonnel 2006	Nieadekwatna populacja w badaniu Derosa 2012a- brak wcześniejszej terapii
	WILD+ MET vs PLC+ MET	Derosa 2012b Pan 2012a Bosi 2009 Bosi 2007	Nieadekwatna populacja w badaniu Bosi 2009 i Derosa 2012b- brak wcześniejszej terapii
	INS+ MET vs PLC+ MET	LANCET, Pradhan 2009	INS glargine nie stanowi komparatora dla LIN w sytuacji refundacyjnej w Polsce
III linia <u>Badanie:</u> LIN+ MET+SU vs PLC+ MET+SU Owens 2011	LIN+ MET+SU vs SAKS+ MET+SU	Moses 2013	-
	LIN+ MET+SU vs SIT+ MET+SU	Hermansen 2007 Makdissi 2012	-
	LIN+ MET+SU vs WILD+ MET+SU	Lukashevich 2013	-
	LIN+ MET+SU vs INS+ MET+SU	Russell-Jones 2009 TULIP, Blicklé 2009	INS glargine nie stanowi komparatora dla LIN w sytuacji refundacyjnej w Polsce
Ocena bezpieczeństwa			
I linia	LIN vs PLC	Barnett 2012 Haak 2012 Kawamori 2012 DelPrato 2011	-
	LIN vs SIT	Rauch 2012	włączenie mimo niespełnienia kryterium horyzontu czasowego (horyzont badania 4 tyg)
II linia	LIN+ MET vs gliimepiryd+ MET	Forst 2014 Gallwitz 2012 Forst 2010	-
	LIN+ MET vs PLC+ MET	Ross 2012 Taskinen 2011 Forst 2010	-
III linia	LIN+ MET+SU vs PLC+ MET+SU	Owens 2011	-
Terapie skojarzone	LIN+ /MET/SU/INS/... vs PLC+ /MET/SU/INS/...	McGill 2013 Yki-Järvinen 2013 Barnett 2013 Thrasher 2012	INS glargine nie stanowi komparatora dla LIN w sytuacji refundacyjnej w Polsce

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Poniżej zostaną przedstawione informacje dotyczące jakości badań linagliptyny oraz DPP-4 z pominięciem badań, które dotyczyły nieadekwatnej populacji bądź komparatora.

Badania oceniające skuteczność linagliptyny

Autorzy AKL oceniali badania przy pomocy skali Jadad, która bierze pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Wszystkie piętnaście zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność linagliptyny jest dostępnych w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W przypadku 10 badań opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa (Barnett 2012, Gallwitz 2012, Kawamori 2012, Ross 2012, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, McGill 2013, Owens 2011, Taskinen 2011, Barnett 2013). W pięciu badaniach nie było możliwości określenia skuteczności procesu randomizacji:

- w badaniu del Prato 2011 randomizacja prowadzona była m.in. ze względu na wcześniejsze stosowanie OAD, przy czym w zamieszczonej charakterystyce początkowej pacjentów nie przedstawiono tego parametru,
- w badaniu Rauch 2012 nie przedstawiono charakterystyki początkowej pacjentów w podziale na grupy,
- w badaniu Haak 2012, Forst 2010 i Forst 2014 nie podano w oparciu o jaki parametr przeprowadzona została randomizacja.

Wszystkie włączone badania, z wyjątkiem Forst 2014, przeprowadzone zostały podwójnie ślełą próbą. W czterech badaniach zamieszczono dokładny opis metody zaślepienia i była ona prawidłowa (Forst 2010, Gallwitz 2012, Rauch 2012, Ross 2012 i Barnett 2013). Badanie Forst 2014 miało charakter otwarty.

We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania (liczbę pacjentów wraz z przyczynami nieukończenia badania). Analizę wyników prowadzono w badaniach w oparciu o analizę perprotocol lub analizę FAS (ang. *Full Analysis Set*), przy czym definicje poszczególnych typów analiz różniły się między badaniami.

Badania dla linagliptyny ocenione zostały jako badania dobrej jakości (średnia ocena w skali Jadad 3,93). Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu metody randomizacji oraz zaślepienia w niektórych badaniach.

Badania inhibitorów DPP-4 wykorzystane do porównań pośrednich

Terapia dwulekowa

We wszystkich trzech badaniach dotyczących saksagliptyny opisano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W badaniach dotyczących sitagliptyny, metody randomizacji nie opisano w trzech spośród ośmiu badań: Charbonnel 2006, Rosenstock 2012 i Scott 2008. Wśród badań dotyczących wildagliptyny, jedynie w badaniu Derosa 2012b opisano metodę randomizacji.

Wszystkie włączone badania, przeprowadzone zostały podwójnie ślełą próbą, jednak tylko w trzech badaniach opisano dokładnie sposób zaślepienia: DeFronzo 2009, Derosa 2012a i Derosa 2012b (wildagliptyna). We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania, wraz z przyczynami nieukończenia badania.

Badania dla inhibitorów DPP-4 oceniono jako dość dobrej jakości (średnia ocena w skali Jada 3,73). Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało głównie z braku opisu procesu zaślepienia oraz w niektórych badaniach metody randomizacji.

Analizę wyników prowadzono w badaniach głównie w oparciu o analizę zmodyfikowane ITT lub FAS, przy czym definicje poszczególnych typów analiz różniły się między badaniami. W większości badań testowano wyższą skuteczność inhibitorów DPP-4 (superiority) w porównaniu do placebo.

Terapia trójlekowa

Badanie Moses 2013 opisujące stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika było badaniem bardzo dobrej jakości, oceniono je na 5 punktów w skali Jadad. Dwa badania dotyczące sitagliptyny zostały ocenione na odpowiednio 4 i 2 punkty. W badaniu Hermansen 2007 niższa ocena wynikała z braku opisu procesu zaślepienia, natomiast w badaniu Makdissi 2012 nie opisano szczegółowo randomizacji, zaślepienia, a także nie przedstawiono opisu pacjentów, którzy przegrali

badanie. Badanie Lukashevich 2013 dotyczące wildagliptyny ocenione zostało na 3 punkty, niższa ocena wynikała z braku opisu randomizacji i metody zaślepienia. Podsumowując, badania dla inhibitorów DPP-4 stosowanych w terapii trójlekowej były umiarkowanej jakości (średnia ocena w skali Jada 3,5).

W badaniach Moses 2013 i Lukashevich 2013 analizę wyników przeprowadzono w oparciu o analizę FAS. W badaniu Hermansen 2007 analizę wyników przeprowadzono w oparciu o analizę APT lub APaT. W badaniu Makdissi 2012 nie podano informacji na temat typu analizy. W badaniach Hermansen 2007 i Lukashevich 2013 testowano wyższą skuteczność odpowiednio saksagliptyny i wildagliptyny w porównaniu do placebo (superiority). W badaniach Moses 2013 i Makdissi 2012 nie podano hipotezy zerowej.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (fragmenty AKL wnioskodawcy):

1. brak dobrej jakości badań bezpośrednio porównujących linagliptynę z gliklasydem, insuliną i inhibitorami DPP-4. Wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator jest związane z większym ryzykiem błędu. Szczególnie widoczne jest to w porównaniu pośrednim linagliptyny z saksagliptyną i wildagliptyną w terapii dwulekowej oraz linagliptyny z insuliną w terapii trójlekowej.
2. mała liczba dostępnych badań dla terapii trójlekowej. Zidentyfikowano jedno badanie dla linagliptyny i maksymalnie po dwa badania opisujące stosowanie komparatorów.
3. sposób raportowania danych w badaniu oceniającym terapię insuliną w skojarzeniu z metforminą uniemożliwił analizę statystyczną, a co za tym idzie przeprowadzenie porównania pośredniego z linagliptyną
4. różny horyzont obserwacji w przypadku porównania linagliptyny z glimepirydem. Horyzonty obserwacji w badaniach włączonych do tej części przeglądu wynosiły 12 i 104 tygodnie. Nie pozwoliło to na przeprowadzenie metaanalizy wyników i co za tym idzie wzmocnienie wnioskowania.
5. W badaniu Hermansen 2007 liczebność grupy placebo w punktach końcowych HbA1c i FPG określono jako n=105-109, do obliczeń przyjęto N=105.
6. opis pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki raportowano na diagramach obrazujących schemat badania i w tabelach opisującej bezpieczeństwo terapii. W części badań inne wartości przedstawiono na diagramie, inne natomiast w tabelach dotyczących bezpieczeństwa terapii. W analizie bezpieczeństwa, przedstawiono dwie metaanalizy uwzględniające oba źródła danych.
7. włączone do przeglądu badania dla linagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą obejmują populację leczoną wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi, natomiast jedyne dostępne badanie dla gliklasydu dotyczyło populacji z nowo zdiagnozowaną cukrzycą (badanie Chen 2010). Wśród badań dla inhibitorów DPP-4 stosowanych w skojarzeniu z metforminą, włączono cztery dotyczące populacji nieleczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi (Jadzinsky 2009, Derosa 2012a, Derosa 2012b i Bosi 2009). Pomimo różnic w populacjach pomiędzy badaniami dla linagliptyny a badaniem Chen 2010 i badaniami dla inhibitorów DPP-4 zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego linagliptyny i komparatorami stosowanych w skojarzeniu z metforminą. Wydaje się, że jeśli całe badanie dotyczy populacji z nieleczoną wcześniej cukrzycą, nie ma to wpływu na względną różnicę pomiędzy grupami, a co za tym idzie nie wpływa to na wyniki porównania pośredniego z linagliptyną. Ponadto wyjściowa charakterystyka pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą jest lepsza niż pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi, a zatem spodziewany efekt terapeutyczny jest większy niż w przypadku pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwcukrzycowymi, jest to zatem podejście konserwatywne.
8. pacjenci rasy azjatyckiej stanowili część populacji w większości badań włączonych do przeglądu. W badaniach dotyczących linagliptyny maksymalny odsetek pacjentów tej rasy wynosił 52%. Wśród badań dla komparatorów włączono cztery, w których 100% stanowili pacjenci rasy azjatyckiej. Były to badania dotyczące gliklasydu (badanie Chen 2010), saksagliptyny (Yang 2011), sitagliptyny (Yang 2012) i wildagliptyny (Pan 2012a). Jak wynika z przeglądu Kim 2013 istnieją znamienne różnice pomiędzy rasą azjatycką a rasą kaukaską w zakresie odpowiedzi na leczenie inhibitorami DPP-4, redukcja poziomu HbA1c podczas leczenia inhibitorami DPP-4 jest statystycznie istotnie większa wśród pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu do rasy białej. Do niniejszego przeglądu włączono badania niezależnie od odsetków biorących w nich udział Azjatów. Trudno byłoby wyznaczyć maksymalny dopuszczalny odsetek Azjatów w populacji, powyżej którego badanie należałoby zdyskwalifikować. Ponadto, w poszczególnych badaniach odsetek rasy azjatyckiej był rozłożony równomiernie pomiędzy grupami, co sprawia że wpływ rasy na względną różnicę pomiędzy gałęziami badania jest znikomy. Mając na uwadze różnice w istotnie lepszej odpowiedzi na leczenie

wśród pacjentów rasy azjatyckiej, włączenie do przeglądu badań, w których oceniano skuteczność saksagliptyny, sitagliptyny i wildagliptyny wśród pacjentów rasy azjatyckiej, jest podejściem konserwatywnym.

Inne ograniczenia oraz komentarz Agencji:

1. Agencja podtrzymuje swoje wcześniejsze uwagi przekazane wraz z pismem o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388) odnośnie wiarygodności przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny porównań pośrednich. Zgodnie z Wytycznymi HTA „zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. (...) Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne.” Biorąc pod uwagę fakt, że do porównań pośrednich włączano badania dotyczące skuteczności leków w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą i zestawiano je z badaniami dla pacjentów już wcześniej leczonych, u których nie uzyskano satysfakcjonującej glikemii należy uznać że populacje te różnią się od siebie znacząco. Podmiot odpowiedzialny w odpowiedzi na uwagi Agencji nie dokonał zmian w przesłanych wcześniej analizach wpisując jedynie ten fakt jako ograniczenie (patrz punkt 7 ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę). Biorąc pod uwagę fakt, że takie porównanie pośrednie jest niewiarygodne Agencja dokonała własnych przeliczeń wyłączając badania z nieadekwatną populacją z porównań pośrednich.
2. W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników porównania pośredniego linagliptyny z długodziałającymi analogami insuliny. Podmiot odpowiedzialny w swoich wyjaśnieniach wskazuje na fakt, że „wskazanie refundacyjne dla insulin LAA jest w tym momencie ograniczone, co nie oznacza, że sytuacja się nie zmieni”. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że zarówno insulina glargine jak i detemir we wrześniu 2014 otrzymały negatywne stanowisko/rekomendację Agencji w adekwatnej do wnioskowanej populacji, przedstawianie wyników porównania pośredniego nie wydaje się zasadne tym bardziej, że później efekty zdrowotne uzyskane dla LAA przenoszone są w analizie ekonomicznej na całą grupę insuliny.
3. Przedstawione w analizie klinicznej wyniki metaanaliz są opisane bardzo skrótowo. Zgodnie z Wytycznymi HTA „przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań. (...) Jeśli istnieją wątpliwości, dotyczące jakości badań, lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, należy oddzielnie przedstawić wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwych badań. Konieczne jest wówczas osobne przedstawienie wyników badań o najwyższej wiarygodności. Wymagany jest dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów wykluczenia.” Takie dokładne omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia badań włączonych do metaanalizy, a także zwrócenie uwagi na różnice w poszczególnych badaniach w przedstawionej AKL jest szczątkowe. Nie podjęto próby przedstawienia metaanaliz w badaniach, które miały nieadekwatną populację o czym była mowa powyżej.
4. W analizie klinicznej podmiotu odpowiedzialnego nie stosowano oznaczenia NNH (ang. *numer needed to harm*), przyjmując założenie, że gdy miara bezwzględna wskazuje na gorsze wyniki w grupie analizowanej interwencji, NNT jest tożsame NNH. Takie założenie jest jednak mylące i utrudnia interpretację tabeli.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii dwulekowej

W analizie wnioskodawcy linagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą została porównana do dwóch pochodnych sulfonilomocznika tj. glimepirydu i gliklazydu oraz do trzech innych inhibitorów DPP-4 tj. saksagliptyny, sitagliptyny i wildagliptyny, również stosowanych w skojarzeniu z metforminą. Porównanie bezpośrednie możliwe było jedynie w przypadku glimepirydu. Pozostałe porównania są porównaniami pośrednimi.

Zgodnie z wcześniej opisanymi uwagami dotyczącymi włączenia badań z nieadekwatną populacją oraz komparatorem poniżej zostaną przedstawione wyniki dotyczące porównania bezpośredniego z glimepirydem oraz DPP-4. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Dla łatwości odbioru dokumentu wyniki poszczególnych badań wykorzystane do porównań pośrednich zaprezentowano w rozdziale 13.3. *Szczegółowe wyniki analizy skuteczności.*

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla linagliptyny w terapii dwulekowej w porównaniu do aktywnych komparatorów, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie/ rodzaj porównania	n/N (%) / RD/OR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator		
LIN+ MET vs glimepiryd+ MET					
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Gallwitz 2012	232/764 (30,4)	263/755 (34,8)	0,82 (0,66;1,01)	-0,04 (-0,09;0,00)
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%		92/764 (12)	120/755 (15,9)	0,72 (0,54;0,97)	-0,04 (-0,07;0,00)
odsetek pacjentów ze zmianą HbA _{1c} ≥0,5%		200/764 (26,2)	253/755 (33,5)	0,70 (0,56;0,88)	-0,07 (-0,12;0,00)
LIN+ MET vs SAKSA+ MET					
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	porównanie pośrednie	RD 0,16 (0,11;0,21) OR 3,37 (2,07;5,48)	RD 0,20 (0,15;0,25) OR 2,45 (1,73;3,49)	1,38 (0,75;2,51)	-0,04 (-0,11;0,03)
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%		RD 0,06 (0,03;0,10) OR 3,51 (1,53;8,05)	RD 0,16 (0,09;0,24) OR 2,03 (1,46;2,82)	1,73 (0,71;4,22)	-0,10 (-0,18;-0,02)
LIN+ MET vs SITA+ MET					
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	porównanie pośrednie	RD 0,16 (0,11;0,21) OR 3,37 (2,07;5,48)	RD 0,25 (0,21;0,29) OR 3,82 (2,96;4,93)	0,88 (0,51;1,53)	-0,09 (-0,15;-0,03)
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%		RD 0,06 (0,03;0,10) OR 3,51 (1,53;8,05)	RD 0,20 (0,00;0,40) OR 5,20 (2,79;9,71)	0,68 (0,24;1,91)	-0,14 (-0,34;0,06)
LIN+ MET vs WILDA+ MET					
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	porównanie pośrednie	RD 0,16 (0,11; 0,21) OR 3,37 (2,07; 5,48)	RD 0,21 (0,14; 0,28) OR 2,36 (1,79; 3,12)	1,43 (0,82; 2,50)	-0,05 (-0,14; 0,04)
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%		RD 0,06 (0,03; 0,10) OR 3,51 (1,53; 8,05)	RD 0,16 (0,05; 0,26) OR 2,20 (1,64; 2,95)	1,60 (0,66; 3,85)	-0,10 (-0,21; -0,01)
odsetek pacjentów ze zmianą HbA _{1c} ≥0,5%		RD 2,81 (1,70; 4,64) OR 4,73 (2,30; 9,74)	RD 0,23 (0,12; 0,34) OR 2,81 (1,70; 4,64)	1,68 (0,70; 4,05)	0,12 (-0,07; 0,31)
odsetek pacjentów ze zmianą HbA _{1c} ≥1%		RD 0,28 (0,21; 0,35) OR 3,56 (2,39; 5,31)	RD 0,20 (0,12; 0,27) OR 2,69 (1,84; 3,93)	1,32 (0,76; 2,30)	0,08 (-0,02; 0,18)

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla linagliptyny w terapii dwulekowej w porównaniu do aktywnych komparatorów, ciągłe punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie/ rodzaj porównania	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [% lub mmol/l]
		Technologia oceniana	Komparator	
LIN+ MET vs glimepiryd+ MET				
zmiana HbA _{1c}	Forst 2014 ¹	-6 (6)	-8,2 (5,1)	2,2 (-1,29;5,69)
	Gallwitz 2012 ²	-0,16 (0,83)	-0,36 (0,82)	0,2 (0,12;0,28)
	Gallwitz 2012 ^{2b}	-0,35 (0,87)	-0,53 (0,86)	0,18 (0,07;0,29)
	Forst 2010	-0,48 (0,87)	-0,59 (0,80)	0,11 mmol/mol (-0,18;0,40)
zmiana 2hPPG	Gallwitz 2012 ¹	-1,58 (6,63)	-1,04 (6,59)	-0,54 (-1,21;0,13)
zmiana FPG	Forst 2014	1 (1,4)	-0,9 (1,8)	1,9 (0,88;2,92)
	Gallwitz 2012	-0,13 (2,21)	-0,48 (2,2)	0,35 (0,13;0,57)
zmiana HOMA IR	Gallwitz 2012 ²	-0,82 (5,28)	0,03 (5,11)	-0,85 (-1,38;-0,32)
	Forst 2010 ³	-1,3 (5,1)	-1,7 (3,8)	0,4 (-2,23;3,3)
zmiana HOMA β	Forst 2010 ³	8,1 (34,5)	-20,1 (210,7)	28,2 (-36,79;93,19)
LIN+ MET vs SAKSA+ MET				
zmiana HbA _{1c}	porównanie pośrednie	-0,69 (-0,80;-0,58)	-0,58 (-0,82;-0,34)	-0,11 (-0,37;0,15)
zmiana 2hPPG		-3,7 (-5,37;-2,03)	-2,23 (-3,12;-1,34)	-1,47 (-3,36;0,42)
zmiana FPG		-1,15 (-1,47;-0,83)	-0,84 (-1,27;-0,41)	-0,31 (-0,85;0,23)

zmiana HOMA IR		-0,66 (-2,35;1,04)	-0,12 (-0,36;0,12)	-0,54 (-2,25;1,17)
zmiana HOMA β		11,19 (0,76;21,61)	9,54 (6,29;12,79)	1,65 (-9,27;12,57)
LIN+ MET vs SITA+ MET				
zmiana HbA1c	porównanie pośrednie	-0,69 (-0,80;-0,58)	-0,66 (-0,74;-0,58)	-0,03 (-0,17;0,11)
zmiana 2hPPG		-3,7 (-5,37;-2,03)	-2,19 (-2,53;-1,85)	-1,51 (-3,21;0,19)
zmiana FPG		-1,15 (-1,47;-0,83)	-1,20 (1,22;-1,18)	0,05 (-1,19;1,29)
zmiana HOMA IR		-0,66 (-2,35;1,04)	-0,09 (-0,47;0,30)	-0,57 (-2,31;1,17)
zmiana HOMA β		11,19 (0,76;21,61)	11,46 (7,42;15,50)	-0,27 (-11,45;10,91)
LIN+ MET vs WILDA+ MET				
zmiana HbA1c	porównanie pośrednie	-0,69 (-0,80;-0,58)	-0,63 (-0,97;-0,28)	-0,06 (-0,42;0,30)
zmiana 2hPPG		-3,7 (-5,37;-2,03)	-1,69 (-2,42;-0,97)	-2,01 (-3,83;-0,19)
zmiana FPG		-1,15 (-1,47;-0,83)	-0,96 (-1,43;-0,48)	-0,19 (-0,76;0,38)
zmiana HOMA IR		-0,66 (-2,35;1,04)	-1 (-2,5;0,5)	0,34 (-1,92;2,60)
zmiana HOMA β		11,19 (0,76;21,61)	17,9 (-10,6;46,4)	-6,71 (-37,06;23,64)

1. mmol/ mol

2. populacja FAS LOCF (last observation carried forward)

2b. populacja PPS OC (per protocol set observed cases, populację stanowili pacjenci włączeni do analizy FAS, którzy nie naruszyli w istotny sposób protokołu badania, kontynuowali leczenie przez co najmniej 684 dni i mieli pomiar poziomu HbA1c w 104 tygodniu)

3. populacja per protocol

Porównanie bezpośrednie z glimepirydem

W badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie linagliptyny względem glimepirydu (Gallwitz 2012) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść glimepirydu w punktach końcowych dotyczących odsetka pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% oraz w odsetku pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego. Odsetki pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% były porównywalne pomiędzy grupami.

Nie wykazało istotnych statystycznie różnic w 12 tygodniowych obserwacjach (badanie Forst 2010, Forst 2014) w zakresie redukcji poziomu HbA1c, jednak w badaniu porównującym obie terapie w 104 tygodniowym horyzoncie obserwacji (badanie Gallwitz 2012), różnica ta była istotna statystycznie na korzyść glimepirydu, WMD=0,2, 95% CI=(0,12; 0,28).

Ponadto terapia glimepirydem związana była z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy na czczo porównaniu do tej obserwowanej w grupie linagliptyny, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym horyzoncie obserwacji.

Insulinooporność była oceniana przy pomocy wskaźnika HOMA IR. W warunkach fizjologicznych wartość tego współczynnika wynosi 1,0. Ocena insulinooporności dokonana po 12 tygodniach terapii w populacji per protocol nie wykazała istotnych różnic pomiędzy linagliptyną i glimepirydem. W 104 tygodniowej obserwacji pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali wskaźnik HOMA IR, natomiast wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, wskaźnik ten uległ podwyższeniu, różnica osiągnęła istotność statystyczną, WMD=-0,85, 95%CI=(-1,38; -0,32).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a glimepirydem w zakresie zmiany poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych po 104 tygodniach terapii oraz zmiany wskaźnika czynności komórek trzustki (HOMA β) ocenianego po 12 tygodniach.

Porównanie pośrednie z innymi DPP-4

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a saksagliptyną/sitagliptyną/wildagliptyną w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku (za wyjątkiem wildagliptyny),
- ocena insulinooporności (HOMA IR) i czynności komórek trzustki (HOMA β),
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Wykazano istotną przewagę linagliptyny nad wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, WMD=-2,01, 95% CI=(-3,83; -0,19).

Ze względu na zgłoszone wcześniej uwagi dotyczące włączania do oceny skuteczności badań z nieadekwatną populacją (pacjenci którzy nie byli wcześniej leczeni) Agencja przeprowadziła obliczenia korygujące. Zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla linagliptyny w terapii dwulekowej w porównaniu do aktywnych komparatorów, wyniki dla dichotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie/ rodzaj porównania	n/N (%) / RD/OR		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator		
LIN+ MET vs SAKSA+ MET					
odsetek pacjentów z HbA1c <7%	porównanie pośrednie	RD 0,16 (0,11;0,21) OR 3,37 (2,07;5,48)	RD 0,21 (0,11, 0,32) OR 2,71 (1,41, 5,22)	1,24 (0,55; 2,81)	-0,05 (-0,166; 0,66)
LIN+ MET vs WILDA+ MET					
odsetek pacjentów z HbA1c <7%	porównanie pośrednie	RD 0,16 (0,11; 0,21) OR 3,37 (2,07; 5,48)	RD 0,19 (0,07;0,30) OR 2,17 (1,34;3,53)	1,55 (0,78; 3,09)	-0,03 (-0,16; 0,95)
odsetek pacjentów z HbA1c <6,5%		RD 0,06 (0,03; 0,10) OR 3,51 (1,53; 8,05)	RD 0,23 (0,12;0,34) OR 2,81 (1,70;4,64)	1,25 (0,47; 3,30)	-0,17 (-0,29; -0,06)

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla linagliptyny w terapii dwulekowej w porównaniu do aktywnych komparatorów, ciągle punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie/ rodzaj porównania	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [% lub mmol/l]
		Technologia oceniana	Komparator	
LIN+ MET vs SAKSA+ MET				
zmiana HbA1c	porównanie pośrednie	-0,69 (-0,80;-0,58)	-0,61 (-1,01, -0,22)	-0,08 (-0,49; 0,33)
zmiana FPG		-1,15 (-1,47;-0,83)	-0,92 (-1,65, -0,20)	-0,23 (-1,02; 0,56)
zmiana HOMA β		11,19 (0,76;21,61)	9,42 (3,46, 15,38)	1,77 (-10,24; 13,78)
LIN+ MET vs WILDA+ MET				
zmiana HbA1c	porównanie pośrednie	-0,69 (-0,80;-0,58)	-0,80 (-1,38, -0,22)	0,11 (-0,48; 0,7)
zmiana 2hPPG		-3,7 (-5,37;-2,03)	-1,88 (-2,69, -1,08)	-1,82 (-3,67;0,03)
zmiana FPG		-1,15 (-1,47;-0,83)	-1,17 (-2,16, -0,18)	0,2 (-1,02; 1,06)

Po przeprowadzonych obliczeniach korygujących nastąpiła zmiana wnioskania odnośnie porównania linagliptyny z wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku. W wynikach znajdujących się w AKL wnioskodawcy wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść linagliptyny WMD=-2,01, 95% CI=(-3,83; -0,19), natomiast po obliczeniach korygujących jest to różnica nie istotna statystycznie WMD=-1,82 (-3,67;0,03). W przypadku pozostałych parametrów wnioskanie nie uległo zmianie.

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii trójlekowej

Analiza skuteczności w terapii trójlekowej oparta jest na porównaniach pośrednich badań oceniających skuteczność linagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do badań oceniających skuteczność innych inhibitorów DPP-4 (saksagliptyny, sitagliptyny, wildagliptyny) lub insuliny.

Zgodnie z wcześniej opisanymi uwagami dotyczącymi włączenia badań z nieadekwatnym komparatorem poniżej zostaną przedstawione wyniki dotyczące porównań pośrednich z innymi DPP-4. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Dla łatwości odbioru dokumentu wyniki poszczególnych badań wykorzystane do porównań pośrednich zaprezentowano w rozdziale 13.3. *Szczegółowe wyniki analizy skuteczności.*

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla linagliptyny w terapii trójlekowej w porównaniu do aktywnych komparatorów, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie/ rodzaj porównania	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator		
LIN+ MET+SU vs SAKSA+ MET+SU					
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	porównanie pośrednie	RD - 0,22 (0,17;0,27) OR - 4,50 (2,88;7,04)	RD - 0,21 (0,12;0,31) OR - 4,28 (2,12;8,66)	1,05 (0,46;2,42)	0,0 (-0,10;0,12)
LIN+ MET+SU vs SITA+ MET+SU					
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	porównanie pośrednie	RD - 0,22 (0,17;0,27) OR - 4,50 (2,88;7,04)	RD - 0,22 (0,14;0,30) OR - 30,38 (4,04;228,41)	0,15 (0,02;1,17)	0,00 (-0,09;0,09)
LIN+ MET+SU vs WILDA+ MET+SU					
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	porównanie pośrednie	RD - 0,22 (0,17;0,27) OR - 4,50 (2,88;7,04)	RD - 0,23 (0,15;0,31) OR - 6,68 (3,14;14,23)	0,67 (0,28;1,62)	-0,01 (-0,10;0,08)
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%		RD - 0,09 (0,06;0,12) OR - 3,44 (1,82;6,52)	RD - 0,12 (0,06;0,18) OR - 12,11 (2,79;52,58)	0,28 (0,06;1,41)	-0,03 (-0,10;0,04)

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla linagliptyny w terapii trójlekowej w porównaniu do aktywnych komparatorów, ciągle punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie/ rodzaj porównania	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [% lub mmol/l]
		Technologia oceniana	Komparator	
LIN+ MET+SU vs SAKSA+ MET+SU				
zmiana HbA _{1c}	porównanie pośrednie	-0,62 (-0,74;-0,5)	-0,66 (-0,86;-0,46)	0,04 (-0,19;0,27)
zmiana FPG		-0,7 (-1,06;-0,34)	-0,44 (-0,94;0,06)	-0,26 (-0,88;0,36)
LIN+ MET+SU vs SITA+ MET+SU				
zmiana HbA _{1c}	porównanie pośrednie	-0,62 (-0,74;-0,5)	-0,88 (-1,09;-0,68)	0,26 (0,02;0,50)
zmiana FPG		-0,7 (-1,06;-0,34)	-1,15 (-1,76;-0,54)	0,45 (-0,26;1,16)
LIN+ MET+SU vs WILDA+ MET+SU				
zmiana HbA _{1c}	porównanie pośrednie	-0,62 (-0,74;-0,5)	-0,76 (-1,21;-0,31)	0,14 (-0,33; 0,61)
zmiana FPG		-0,7 (-1,06;-0,34)	-1,13 (-1,8;-0,46)	0,43 (-0,33; 1,19)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami trójlekowymi linagliptyny względem innych inhibitorów DPP-4 w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA_{1c} (za wyjątkiem porównania z sitagliptyną),
- zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA_{1c} poniżej 7%,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA_{1c} poniżej 6,5%.

Porównanie pośrednie linagliptyny i sitagliptyny wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu HbA_{1c}, WMD=0,26, 95% CI=(0,02; 0,50).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa linagliptyny przeprowadzono w oparciu o badania porównujące LIN względem:

- placebo:
 - w monoterapii: Barnett 2012, Del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012,
 - w terapii dwulekowej: Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011,
 - w terapii trójlekowej leczenia: Owens 2011,
- glimepirydu: linagliptyna podawana z metforminą względem glimepirydu w skojarzeniu z metforminą badanie Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014.
- sitagliptyny: badanie Rauch 2012, w którym porównywano stosowane w monoterapii linagliptynę i sitagliptynę,
- wildagliptyny – porównanie pośrednie,
- insulin - porównanie pośrednie.

Ze względu na obszerność tabel z przeniesiono je do rozdziału 13.4. *Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa*, a poniżej zamieszczono podsumowanie. Ze względu na wcześniej opisane wątpliwości dotyczące porównania pośredniego z insuliną nie przedstawiono wyników dla tego porównania. Szczegóły znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 7.

Linagliptyna vs placebo

Do oceny włączono badania opisujące stosowanie linagliptyny w monoterapii czyli we wskazaniu szerszym niż wnioskowane oraz takie, w których tylko część populacji stosowała linagliptynę zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, a pozostałym pacjentom linagliptynę podawano w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy czym połączenia te nie były zgodne z ChPL dla linagliptyny.

Metaanaliza badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo, OR=0,95, 95% CI=(0,84, 1,08). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów, u których wystąpiły zgony i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Terapia linagliptyną związana jest z istotnie rzadszym, w porównaniu do grupy kontrolnej występowaniem infekcji, OR=0,77, 95% CI=(0,61; 0,96), p=0,02, RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,03 oraz hiperglikemii, OR=0,47, 95% CI=(0,35; 0,62), p<0,0001, RD=-0,07, 95% CI=(-0,09; -0,04), p<0,0001.

Jedynie zdarzenia niepożądane występujące istotnie statystycznie częściej podczas terapii linagliptyną to zdarzenia naczyniowe oraz związane ze skórą.

Linagliptyna vs glimepiryd

Terapia linagliptyną związana jest z istotnie statystycznie rzadszym, w porównaniu do glimepirydu, występowaniem:

- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, OR=0,28, 95% CI=(0,22; 0,36), p<0,0001 i RD=-0,24, 95% CI=(-0,28; -0,19), p<0,0001,
- hipoglikemii w 104 tygodniowej obserwacji, OR=0,14, 95% CI=(0,11; 0,19), p<0,0001 i RD=-0,29, 95% CI=(-0,33; -0,25), p<0,0001,
- ciężkiej hipoglikemii w 104 tygodniowej obserwacji, OR=0,08, 95% CI=(0,01; 0,63), p=0,016 i RD=-0,01, 95% CI=(-0,02; -0,01), p=0,002,
- zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, OR=0,45, 95% CI=(0,23; 0,90), p=0,025, RD=-0,02, 95% CI=(-0,03; 0,00), p=0,021.

U pacjentów przyjmujących linagliptynę występowała istotna statystycznie w porównaniu do glimepirydu redukcja masy ciała, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym okresie obserwacji, WMD odpowiednio -1,9, 95% CI=(-3,25; -0,55), p=0,006 i -2,68, 95% CI=(-3,12; -2,24).

Łączna liczba zdarzeń niepożądanych na pacjentotydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glimepirydu w skojarzeniu z metforminą, IRD=-0,116, 95% CI=(-0,185; -0,048), p=0,001 i IRR=0,43, 95% CI=(0,255; 0,723), p=0,001.

Łączna liczba epizodów hipoglikemii na pacjentotydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glimepirydu w skojarzeniu

z metforminą, IRD=-0,141, 95% CI=(-0,192; -0,091), $p < 0,0001$ i IRR=0,058, 95% CI=(0,014; 0,243), $p < 0,0001$.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w odsetku zgonów, a także takich zdarzeń niepożądanych jak zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, hiperglikemia, zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym i nowotwory.

Linagliptyna vs sitagliptyna

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także tych związanych z leczeniem, podczas 6 tygodni terapii linagliptyną lub sitagliptyną.

Linagliptyna vs wildagliptyna

Porównanie pośrednie linagliptyny i wildagliptyny stosowanych w skojarzeniu z metforminą było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak zmiana masy ciała, występowanie hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy linagliptyną a wildagliptyną.

Porównanie terapii linagliptyną i wildagliptyną stosowanych w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem było możliwe w zakresie częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Trajenta bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszano występowanie hipoglikemii (linagliptyna podawana była w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) występowało zapalenie nosa i gardła, kaszel, zapalenie trzustki (linagliptyna w skojarzeniu z insuliną), zaparcia, wysypkę, zwiększona aktywność amylazy. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) raportowano obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę.

Nie zidentyfikowano na stronie URPL żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Trajenta (linagliptyna). Na stronie FDA autorzy analizy klinicznej odnaleźli informację o doniesieniach o ostrym zapaleniu trzustki, w tym śmiertelnym zapaleniu trzustki, u pacjentów przyjmujących produkt Tradjenta oraz Jentadueto, pochodzące z okresu po rejestracji ww. leku.

Informacje na temat bezpieczeństwa linagliptyny (produkt Trajenta) oraz linagliptyny w skojarzeniu z metforminą (produkt Jentadueto) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zgodnie z danymi do grudnia 2013 roku odnotowano ogółem 560 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej linagliptyna. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Źródło: ChPL Trajenta, AKL

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 15 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2:

- 1 badanie porównujące linagliptynę z sitagliptyną w monoterapii: Rauch 2012 (ze względu na krótki okres obserwacji badanie włączono jedynie w zakresie porównania bezpieczeństwa z sitagliptyną);
- 3 badania porównujące linagliptynę z glimepirydem w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014;
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo w monoterapii: Barnett 2012, del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012;
- 3 badania porównujące linagliptynę z placebo w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011;
- 1 badanie porównujące linagliptynę z placebo w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika): Owens 2011
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo, w których pacjenci przyjmowali linagliptynę w monoterapii bądź w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi : McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, Barnett 2013.

Odnalezione 3 badania kliniczne Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014 uznano za wystraczające do oceny porównania linagliptyny względem glimepirydu.

Dla pozostałych porównań (z gliklazidem, innymi inhibitorami DPP-4, insulinami) przeprowadzono odrębne wyszukiwania, których celem było wyszukanie badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich poprzez wspólną grupę placebo.

Dla porównania pośredniego z innymi inhibitorami DPP-4 do przeglądu systematycznego włączono:

Dla terapii dwulekowej:

- 3 badania porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo w terapii dwulekowej: badania DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011;
- 8 badań porównujących skuteczność sitagliptyny z placebo: badania Bergenstal 2012, Charbonnel 2006, Derosa 2012a, Lavallo-González 2013, Raz 2008, Rosenstock 2012, Scott 2008 i Yang 2012;
- 4 badania porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Bosi 2007, Bosi 2009, Derosa 2012b i Pan 2012.

Dla terapii trójlekowej:

- 1 badanie porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo: Moses 2013;
- 2 badania porównujące skuteczność sitagliptyny z placebo: Hermansen 2007 i Makdissi 2012;
- 1 badanie porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Lukashevich 2013.

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii dwulekowej

Porównanie bezpośrednie z glimepirydem

W badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie linagliptyny względem glimepirydu (Gallwitz 2012) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść glimepirydu w punktach końcowych dotyczących odsetka pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% oraz w odsetku pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego. Odsetki pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% były porównywalne pomiędzy grupami.

Nie wykazało istotnych statystycznie różnic w 12 tygodniowych obserwacjach (badanie Forst 2010, Forst 2014) w zakresie redukcji poziomu HbA1c, jednak w badaniu porównującym obie terapie w 104 tygodniowym horyzoncie obserwacji (badanie Gallwitz 2012), różnica ta była istotna statystycznie na korzyść glimepirydu, WMD=0,2, 95% CI=(0,12; 0,28).

Ponadto terapia glimepirydem związana była z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy na czczo porównaniu do tej obserwowanej w grupie linagliptyny, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym horyzoncie obserwacji.

Insulinooporność była oceniana przy pomocy wskaźnika HOMA IR. W warunkach fizjologicznych wartość tego współczynnika wynosi 1,0. Ocena insulinooporności dokonana po 12 tygodniach terapii w populacji per protocol nie wykazała istotnych różnic pomiędzy linagliptyną i glimepirydem. W 104 tygodniowej obserwacji

pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali wskaźnik HOMA IR, natomiast wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, wskaźnik ten uległ podwyższeniu, różnica osiągnęła istotność statystyczną, WMD=-0,85, 95%CI=(-1,38; -0,32).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a glimepirydem w zakresie zmiany poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych po 104 tygodniach terapii oraz zmiany wskaźnika czynności komórek trzustki (HOMA β) ocenianego po 12 tygodniach.

Porównanie pośrednie z innymi DPP-4

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a saksagliptyną/sitagliptyną/wildagliptyną w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku (za wyjątkiem wildagliptyny),
- ocena insulinooporności (HOMA IR) i czynności komórek trzustki (HOMA β),
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Wykazano istotną przewagę linagliptyny nad wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, WMD=-2,01, 95% CI=(-3,83; -0,19).

Ze względu na zgłoszone wcześniej uwagi dotyczące włączania do oceny skuteczności badań z nieadekwatną populacją (pacjenci którzy nie byli wcześniej leczeni) Agencja przeprowadziła obliczenia korygujące polegające na wyłączeniu badań przeprowadzonych w populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni.

Po przeprowadzonych obliczeniach korygujących nastąpiła zmiana wnioskania odnośnie porównania linagliptyny z wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku. Po obliczeniach korygujących jest to różnica nie istotna statystycznie WMD=-1,82 (-3,67;0,03). W przypadku pozostałych parametrów wnioskanie nie uległo zmianie.

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii trójlekowej

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami trójlekowymi linagliptyny względem innych inhibitorów DPP-4 w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c (za wyjątkiem porównania z sitagliptyną),
- zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Porównanie pośrednie linagliptyny i sitagliptyny wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu HbA1c, WMD=0,26, 95% CI=(0,02; 0,50).

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Trajenta bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszano występowanie hipoglikemii (linagliptyna podawana była w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) występowało zapalenie nosa i gardła, kaszel, zapalenie trzustki (linagliptyna w skojarzeniu z insuliną), zaparcia, wysypkę, zwiększona aktywność amylazy. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) raportowano obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę.

Nie zidentyfikowano na stronie URPL żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Trajenta (linagliptyna). Na stronie FDA autorzy analizy klinicznej odnaleźli informację o doniesieniach o ostrym zapaleniu trzustki, w tym śmiertelnym zapaleniu trzustki, u pacjentów przyjmujących produkt Tradjenta oraz Jentadueto, pochodzące z okresu po rejestracji ww. leku.

Informacje na temat bezpieczeństwa linagliptyny (produkt Trajenta) oraz linagliptyny w skojarzeniu z metforminą (produkt Jentadueto) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zgodnie z danymi do grudnia 2013 roku odnotowano ogółem 560 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej linagliptyna. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i jeśli nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
CADTH 2013	Kanada	1. MET + LINA vs. MET 2. MET + SU + LINA vs MET + SU	Analiza użyteczności kosztów.	ICUR vs. MET: 130 710 CAD ICUR vs. MET+ SU: 113 254 CAD
AWMSG 2013	Walia	LINA vs. inne inhibitory DPP-4	Analiza minimalizacji kosztów.	LINA: 434 GBP LINA + MET: 434 GBP sitagliptyna: 434 GBP saksagliptyna: 412 GBP wildagliptyna: 411-413 GBP
Romero 2013	Kolumbia	1. MET + LINA vs MET + WILDA 2. MET + LINA vs MET + sitagliptyna	Analiza efektywności kosztów.	LINA dominuje (jest tańsza i efektywniejsza).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania LINA + MET (terapia dwulekowa; po niepowodzeniu terapii MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi) i LINA + MET + SU (terapia trzylekowa; po niepowodzeniu MET + SU w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Terapia dwulekowa:

1. LINA + MET vs. GLIMEP + MET
2. LINA + MET vs. WILDA + MET

Terapia trzylekowa:

LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównania LINA+MET vs. insulina glargine + MET oraz LINA + MET + SU vs. insulina glargine + MET + SU. Insulina glargine nie jest jednak komparatorem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu (patrz rozdział 3.1.2 *Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

Dla LIN + MET vs. GLIMEP + MET 2 lata. Dla pozostałych porównań 6 miesięcy.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów.

Koszty

Wnioskodawca uwzględnił koszty substancji czynnych oraz koszty działań niepożądanych (ciężkich hipoglikemii).

Model

Wnioskodawca przyjął, że wnioskowana interwencja różni się od komparatorów jedynie w zakresie bezpieczeństwa stosowania, tj. stosowanie linagliptyny wiąże się z mniejszą liczbą epizodów łagodnej hipoglikemii lub ze spadkiem masy ciała. Szczegółowe zestawienie różnic przedstawiono w tabeli poniżej. Następnie epizodom hipoglikemii lub zmianie masy ciała przypisano ubytki użyteczności co pozwoliło oszacować różnicę w QALY uzyskiwanych za pomocą poszczególnych terapii. Koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.06.2014 r. oraz komunikat DGL NFZ za okres styczeń-grudzień 2013, a koszty działań niepożądanych w oparciu o publikację Grzeszczak 2012 i Tigbe 2013. Kalkulator przygotowano w programie MS Excel. Wnioskodawca zadeklarował, że walidacja wewnętrzna opierała się na wprowadzeniu wartości zerowych do modelu. Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową (zbadano wpływ zmiany stóp procentowych i wartości użyteczności) i probabilistyczną analizę wrażliwości (dla prawdopodobieństw hipoglikemii i zmiany masy ciała).

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Porównanie	Horyzont czasowy (tyg.)	% pacj. z hipoglikemią	średnia l. epizodów/pacj. z hipogl.	% pacj. z ciężką hipoglikemią	Średnia l. epizodów/pacj. z ciężką hipogl.	Zmiana masy ciała (kg)	Źródło
Terapia dwulekowa, porównanie bezpośrednie							
LINA + MET	104	7,47%	2,03	0,13%	1	-1,39	Gallwitz 2012
GLIMPE + MET	104	36,13%	2,83	1,55%	1	1,29	
Terapia dwulekowa, porównanie pośrednie							
LINA + MET	26	0,22%	1	0	n/a	-1,08	Ross 2012, Taskinen 2011, Forst 2010 oraz Derosa 2012b, Pan 2012, Bosi 2009, Bosi 2007
WILDA + MET	26	0,74%	1	0	n/a	-0,84	
Terapia trzylekowa							
LINA + MET + SU	26	21,07%	1	1,09%	1	-0,24	Owens 2011 oraz Lukashevich 2013
WILDA + MET + SU	26	30,75%	1	5,79%	1	0,03	
Przyczyna ubytku użyteczności			Wartość podstawowa			Źródło	
Występowanie hipoglikemii			-0,0860			oszacowanie wnioskodawcy na podstawie Marrett 2011, Vexiau 2008, Clarke 2002	
Występowanie ciężkiej hipoglikemii			-0,2240				
Przyrost masy (o 1 kg)			-0,0092			oszacowanie wnioskodawcy na podstawie Lane 2014, Hunger 2012, Marrett 2009, Grandy 2012, Bagust 2005, Lee 2005	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenia modelu wnioskodawca wymienia wykorzystanie wyników porównań pośrednich, brak uwzględnienia w modelu długookresowych powikłań związanych z cukrzycą typu 2 oraz modelowanie wyłącznie zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią, bez uwzględnienia skuteczności leków. Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę, że porównanie linagliptyny z wildagliptyną z perspektywy NFZ jest niezasadne, w związku z brakiem refundacji wildagliptyny (zasadne porównanie z perspektywy wspólnej lub analiza zakładająca objęcie refundacją wildagliptyny). Zdaniem wnioskodawcy wątpliwości budzi traktowanie insuliny jako komparatora doustnych leków przeciwcukrzycowych, ponieważ w praktyce medycznej nie jest to do końca uzasadnione.

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.)

Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Szczegółowe uzasadnienie patrz rozdział 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. 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	Wniosek nie precyzował wnioskowanej linii leczenia, tj. nie określa jak wcześniej leczeni byli pacjenci, którzy mieliby zostać objęci refundacją linagliptyny. Linia leczenia została sprecyzowana w analizach HTA (zgodnie z ChPL Trajenty i praktyką kliniczną) oraz w odpowiedzi na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych przekazanego pismem Ministerstwa Zdrowia z dnia 24.10.2014 r., znak MZ-PLR-4610-594/JM/14.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Nie wykazano istotnej klinicznie przewagi interwencji wnioskowanej. Analiza danych klinicznych wskazuje na porównywalność interwencji i komparatorów. Zdaniem Agencji właściwą techniką analityczną jest analiza-minimalizacji kosztów.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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?	NIE	Zarówno w badaniach bezpośrednich jak i porównaniach pośrednich nie wykazano istotnej przewagi linagliptyny nad zidentyfikowanymi komparatorami
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Przyjęto maksymalnie 2-letni horyzont analizy. Brak przekonującego uzasadnienia. Wyniki leczenia choroby przewlekłej jaką jest cukrzyca powinny być modelowane w horyzoncie dożywnym.

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?	NIE	Pominięto koszty powikłań cukrzycy mimo istotnej statystycznie różnicy w skuteczności klinicznej (badanie Gallwitz 2012). Wykazana przewaga została uznana za nieistotną klinicznie w badaniu sponsorowanym przed pomiot odpowiedzialny dla leku Trajenta. Przyjęty <i>design</i> badania został skrytykowany po ukazaniu się publikacji (patrz publikacja van Hateren 2013 i odpowiedź autorów badania Gallwitz 2012).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE	Przegląd systematyczny nie objął wszystkich zalecanych baz informacji medycznych. Pominięto wiele badań odnajdywanych w ramach innych przeglądów użyteczności dla cukrzycy typu 2. Przyjęte wartości użyteczności znacznie odbiegają od powszechnie stosowanych.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Zauważono błędy rachunkowe dotyczące oszacowania cen progowych.

* - 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)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy sprawdzono poprzez weryfikację formuł w arkuszu MS Excel, wprowadzenie skrajnych wartości parametrów wejściowych, potwierdzenie zgodności wartości wejściowych z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzenie zgodności poziomu i sposobu finansowania ze stanem faktycznym. Błędów programowania nie stwierdzono, jednak wątpliwości budzi szereg założeń przyjętych przez wnioskodawcę oraz sam wybór techniki analitycznej. Deterministyczna analiza wrażliwości sprawdza jedynie konsekwencji zmiany stóp dyskontowych oraz w wąskim zakresie użyteczności. Analiza probabilistyczna szacunkowa, opisana niejasno, w sposób uniemożliwiający weryfikację, a jej wyniki budzą wątpliwości (w szczególności wykres quasi-liniowy zamiast „chmury”). Najistotniejsze uwagi do modelu wnioskodawcy opisano szczegółowo poniżej.

Wykazanie przewagi w badaniu RCT (art. 13 ustawy o refundacji)

Wnioskodawca przedstawił jedno badanie RCT (Gallwitz 2012 bezpośrednio porównujące linagliptynę ze zidentyfikowanym komparatorem (linagliptyna + MET vs. glimepiryd + MET). Należy zwrócić uwagę, że nie brak jest badań RCT bezpośrednio porównującego linagliptynę ze zidentyfikowanymi komparatorami w ramach terapii trzylekowej. W badaniu Gallwitz 2012 wykazano istotną statystycznie przewagę komparatora, tj. glimepirydu + MET, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim była zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej. Różnica na poziomie 0,2 p.p. została jednak uznana za nieistotną klinicznie na podstawie, jak utrzymywali autorzy badania, predefiniowanego kryterium *non-inferiority* 0,35 p.p. *Design* badania został skrytykowany w publikacji van Hateren 2013 – w szczególności zwrócono uwagę na brak informacji o kryterium *non-inferiority* przed datą publikacji wyników. Budzi to podejrzenie przejścia kryterium *non-inferiority post hoc*, tj. po analizie uzyskanych wyników. Stanowi to poważny błąd metodologiczny. Autorzy badania Gallwitz 2012 podtrzymali swoje stanowisko. Wnioskodawca nie uwzględnia różnic w zakresie skuteczności klinicznej mierzonej zmianą poziomu hemoglobiny glikowanej, nawet w ramach analizy wrażliwości. W opinii wnioskodawcy jednak nie zachodzą okoliczności opisane przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (uzasadnienie wnioskodawcy patrz s. 11 analizy ekonomicznej).

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy bierze natomiast pod uwagę różnice w bezpieczeństwie, tj. różnice w liczbie epizodów hipoglikemii oraz zmianę masy ciała. Mimo wykazania istotnych statystycznie różnic wyniki wydają się nieistotne klinicznie. Zgodnie z zestawieniem wnioskodawcy (tab. 2, s. 18 AE) stosowanie linagliptyny zamiast glimepirydu pozwala uniknąć mniej niż jednego epizodu łagodnej hipoglikemii na pacjenta w ciągu dwóch lat oraz uzyskać zmianę masy ciała o niecałe 3 kg, również w ciągu dwóch lat.

Mając na uwadze powyższe, zdaniem Agencji wnioskodawca **nie wykazał** przewagi wnioskowanej interwencji nad zidentyfikowanymi komparatorami w badaniu RCT, tj. zachodzą okoliczności określone w art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji. Zgodnie z art. 13 właściwą techniką analityczną jest porównanie kosztów stosowania wnioskowanej interwencji i komparatorów, tj. przedstawienie oszacowań CUR. Cena progowa powinna zostać oszacowana poprzez zrównanie CUR interwencji oraz najniższego spośród CUR komparatorów. Biorąc jednak pod uwagę, że nawet w porównaniach niższej jakości, tj. porównaniach

pośrednich, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między wnioskowaną interwencją i komparatorami, właściwą techniką analityczną wydaje się analiza minimalizacji kosztów. W rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji* przedstawiono zarówno oszacowania CUR, jak i analizę minimalizacji kosztów.

Wybór wartości użyteczności w modelu wnioskodawcy

Zastrzeżenia budzi też wybór wartości użyteczności przeprowadzony przez wnioskodawcę. Przegląd systematyczny nie objął wszystkich zalecanych baz informacji medycznych, w wyniku czego pominięto wiele badań odnajdywanych w ramach innych przeglądów użyteczności dla cukrzycy typu 2. Przyjęte wartości użyteczności znacznie odbiegają od powszechnie stosowanych, np. przez NICE lub w modelu *CORE Diabetes Model*. Z uwagi na znaczne różnice w rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji* zaprezentowano wyniki z alternatywnym zestawem użyteczności.

Dla hipoglikemii użyto wartości zgodnych z ERG 2012 (s. 91), a dla zmiany masy Aestimo 2014 (przeliczono zgodnie z metodyką wnioskodawcy przyjmując 1 BMI \approx 2,87 kg, s. 66 i 69). Są to powszechnie akceptowane wartości używane m.in. w modelu CORE DM. Założono, że wszyscy pacjenci doświadczają epizodów hipoglikemii w liczbie zgodnej ze średnią liczbą na pacjenta w ciągu 2 lat (wg oszacowań wnioskodawcy), a spadek QALY z tym związany jest równy wartości sugerowanej przez ERG/NICE. Technikę taką przyjęto, ponieważ model wnioskodawcy nie pozwala na zmianę liczby epizodów hipoglikemii, co zgodnie z deklaracją wnioskodawcy pozwoliło uniknąć „wykorzystania dużego, trudnego w odbiorze modelu”. Stanowi to poważne ograniczenie modelu przedstawionego przez wnioskodawcę.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioski z analizy ekonomicznej wnioskodawcy są zdaniem Agencji obarczone dużą niepewnością z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz szereg innych uchybień opisanych w rozdziałach 4.3. *Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy* i 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*. Prawidłową zdaniem Agencji analizę przedstawiono w rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji*. Nie przedstawiono wyników porównania z insulina glargine, ponieważ nie jest ona refundowanym komparatorem we wnioskowanym wskazaniu. Porównanie z insuliną glargine wnioskodawca przedstawia na ss. 41 i 56 analizy ekonomicznej.

LIN + MET vs. GLIMEP + MET (terapia dwulekowa)

Tabela 22. Koszty związane ze stosowaniem terapii LIN + MET vs. GLIMEP + MET [PLN]

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	LINA + MET	GLIMEP + MET	LINA + MET	GLIMEP + MET
Bez RSS				
Koszt substancji czynnych	3 284,87	336,53	4 850,79	700,26
w tym: interwencji/komparatora	3 065,12	116,78	4 378,68	228,15
Koszt zdarzeń niepożądanych	0,77	27,87	0,77	27,87
Koszty całkowite	3 285,64	364,40	4 851,55	728,13
Koszty całkowite (zdyskontowane)	3 207,41	355,72	4 736,04	710,79
Koszty inkrementalne	2 851,68		4 025,25	
Z RSS				
Koszt substancji czynnych		336,53		700,26
w tym: interwencji/komparatora		116,78		228,15
Koszt zdarzeń niepożądanych	0,77	27,87	0,77	27,87
Koszty całkowite		364,40		728,13
Koszty całkowite (zdyskontowane)		355,72		710,79
Koszty inkrementalne				

Tabela 23. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii LIN + MET vs. GLIMEP + MET

Terapia	LINA + MET	GLIMEP + MET
Horyzont czasowy (lata)	2	2
QALY	1,57117	1,49180
QALY (zdyskontowane)	1,54460	1,46658
QALY inkrementalne	0,07802	

Tabela 24. ICUR dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET [PLN/QALY]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
36 550,21	51 591,89
Z RSS	

W analizie wnioskodawcy, dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 37 tys. PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS. Z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 52 tys. PLN/QALY bez RSS i [redacted] PLN/QALY z RSS. Wyniki należy odnieść do aktualnie obowiązującego progu opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALY. Zdaniem wnioskodawcy LIN + MET w porównaniu z GLIMEP + MET jest terapią droższą i skuteczniejszą.

LINA + MET vs. WILDA + MET (terapia dwulekowa)

Należy zaznaczyć, że wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny. Wnioskodawca przedstawił także analizę dodatkową zakładającą objęcie refundacją wildagliptyny (patrz s. 36 analiz ekonomicznej wnioskodawcy), co skutkuje dominacją linagliptyny również z perspektywy NFZ.

Tabela 25. Koszty związane ze stosowaniem terapii LINA + MET vs. WILDA + MET [PLN]

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	LINA + MET	WILDA + MET	LINA + MET	WILDA + MET
Bez RSS				
Koszt substancji czynnych	821,22	54,94	1212,70	1661,84
w tym: interwencji/komparatora	766,28	0,00	1094,67	1543,82
Koszt zdarzeń niepożądanych	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty całkowite	821,22	54,94	1212,70	1661,84
Koszty inkrementalne	766,28		-449,15 (WILDA droższa)	
Z RSS				
Koszt substancji czynnych	[redacted]	54,94	[redacted]	1661,84
w tym: interwencji/komparatora	[redacted]	0,00	[redacted]	1543,82
Koszt zdarzeń niepożądanych	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty całkowite	[redacted]	54,94	[redacted]	1661,84
Koszty inkrementalne	[redacted]		[redacted]	

Tabela 26. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii LINA + MET vs. WILDA + MET

Terapia	LINA + MET	WILDA + MET
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,39606	0,39583
QALY inkrementalne	0,00022	

Tabela 27. ICUR dla porównania LINA + MET vs. WILDA + MET [PLN/QALY]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
3 421 359,08	linagliptyna dominuje
Z RSS	
[redacted]	[redacted]

W analizie wnioskodawcy, dla porównania LIN + MET vs. WILDA + MET, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 3,42 mln PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. Zdaniem wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej LIN + MET jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU (terapia trzylekowa)

Tabela 28. Koszty związane ze stosowaniem terapii LINA + MET + SU vs. LINA + MET + SU [PLN]

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	LINA + MET + SU	WILDA + MET + SU	LINA + MET + SU	WILDA + MET + SU
Bez RSS				
Koszt substancji czynnych	850,17	83,89	1295,30	1744,41
w tym: interwencji/komparatora	766,28	0,00	1094,67	1543,82
Koszt zdarzeń niepożądanych	6,49	34,95	6,49	34,95
Koszty całkowite	856,66	118,84	1301,76	1779,37
Koszty inkrementalne	737,81		-477,61 (wildagliptyna droższa)	
Z RSS				
Koszt substancji czynnych	[REDACTED]	83,89	[REDACTED]	1744,41
w tym: interwencji/komparatora	[REDACTED]	0,00	[REDACTED]	1543,82
Koszt zdarzeń niepożądanych	6,49	34,95	6,49	34,95
Koszty całkowite	[REDACTED]	118,84	[REDACTED]	1779,37
Koszty inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 29. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii LINA + MET + SU vs. LINA + MET + SU

Terapia	LINA + MET + SU	WILDA + MET + SU
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,38587	0,37631
QALY inkrementalne	0,00956	

Tabela 30. ICUR dla porównania LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU [PLN/QALY]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
77 205,05	linagliptyna dominuje
Z RSS	
[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie wnioskodawcy, dla porównania LIN + MET + SU vs. WILDA + MET + SU, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 77 tys. PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. Zdaniem wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej LIN + MET + SU jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

LIN + MET vs. GLIMEP + MET (terapia dwulekowa)

Tabela 31. Ceny progowe dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET [PLN]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
312,69*	313,89*
Z RSS	
[REDACTED]	[REDACTED]

* cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności z 30% na ryczałt

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi zdaniem wnioskodawcy od 312,69 do [redacted] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS.

LINA + MET vs. WILDA + MET (terapia dwulekowa)

Tabela 32. Ceny progowe dla porównania LINA + MET vs. WILDA + MET [PLN]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
3,63	211,66
Z RSS	
[redacted]	[redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi zdaniem wnioskodawcy od 3,63 do [redacted] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU (terapia trzylekowa)

Tabela 33. Ceny progowe dla porównania LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU [PLN]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
210,74	363,19*
Z RSS	
[redacted]	[redacted]

* cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności z 30% na ryczałt

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi zdaniem wnioskodawcy od 210,74 do [redacted] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Deterministyczna analiza wrażliwości sprawdza jedynie konsekwencje zmiany stóp dyskontowych oraz w wąskim zakresie użyteczności. Analiza probabilistyczna opisana niejasno, w sposób uniemożliwiający weryfikację, a jej wyniki budzą wątpliwości (w szczególności wykres liniowy zamiast „chmury”). W opinii wnioskodawcy linagliptyna jest opłacalna niezależnie od scenariusza, a analiza probabilistyczna wykazuje duże prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności. Analiza wrażliwości przedstawiona przez wnioskodawcę nie pozwala zdaniem Agencji wnioskować na temat stabilności wyników analizy ekonomicznej, w szczególności nie pozwala na wyciągnięcie wniosku o stabilności wyników.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy właściwą zdaniem Agencji techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. Uzupełniając przedstawiono wyniki analiz wnioskodawcy z powszechnie stosowanym zestawem użyteczności i po poprawieniu zauważonych błędów metodologicznych.

4.5.4.1. Analiza podstawowa

Tabela 34. Analiza minimalizacji kosztów, porównanie LINA vs. GLIMEP [PLN]

Cena za DDD				Ceny progowe LIN (cena zbytu netto)	
Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
LINA	GLIMEP	LINA	GLIMEP	Bez RSS	
	0,16		0,31	4,33	6,03
				Z RSS*	

Koszt za DDD linagliptyny jest około [] wyższy od kosztu za DDD glimepirydu z perspektywy NFZ i około [] wyższy z perspektywy wspólnej. Cena progowa linagliptyny, tj. cena zbytu netto opakowania linagliptyny, przy której koszt DDD linagliptyny jest nie wyższy od kosztu DDD glimepirydu, z perspektywy NFZ wynosi 4,33 PLN bez RSS i [] PLN z RSS. Z perspektywy wspólnej cena progowa wynosi 6,03 i [] PLN, odpowiednio bez i z RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] PLN za opakowanie.

4.5.4.2. Analiza progowa wnioskodawcy po uwzględnieniu nowej wysokości progu

W poniższym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla progu koszt-użyteczności w wysokości 119 577 PLN/QALY, zgodnie z obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. (M.P. z 2014 r., poz. 1043).

LIN + MET vs. GLIMEP + MET (terapia dwulekowa)

Tabela 35. Ceny progowe dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET [PLN]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
335,93*	337,12*
Z RSS	
[]	[]

* cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności z 30% na ryczałt

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 335,93 do [] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] PLN za opakowanie.

LINA + MET vs. WILDA + MET (terapia dwulekowa)

Tabela 36. Ceny progowe dla porównania LINA + MET vs. WILDA + MET [PLN]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
3,97	211,96
Z RSS	
[]	[]

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET vs. WILDA + MET i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 3,97 do [] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] PLN za opakowanie. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU (terapia trzylekowa)

Tabela 37. Ceny progowe dla porównania LINA + MET + SU vs. LINA + MET + SU [PLN]

Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS	
226,52	374,27*
Z RSS	
[]	[]

* cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności z 30% na ryczałt

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 226,52 do [] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] PLN za opakowanie. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

4.5.4.3. Dodatkowa analiza wrażliwości

Dla hipoglikemii użyto wartości użyteczności zgodnie z ERG 2012 (s. 91), a dla zmiany masy Aestimo 2014 (przeliczono zgodnie z metodyką wnioskodawcy przyjmując 1 BMI \approx 2,87 kg, s. 66 i 69). Są to powszechnie akceptowane wartości używane m.in. w modelu CORE DM. Założono, że wszyscy pacjenci doświadczają epizodów hipoglikemii w liczbie zgodnej ze średnią liczbą na pacjenta w ciągu 2 lat (wg oszacowań wnioskodawcy), a spadek QALY z tym związany jest równy wartości sugerowanej przez ERG/NICE. Szczegółowe uzasadnienia przyjętej techniki analitycznej patrz rozdział 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy.*

Tabela 38. Analiza wnioskodawcy z powszechnie stosowanym zestawem użyteczności, porównanie LINA + MET vs. GLIMEP + MET [PLN]

ICUR		CUR LINA + MET		CUR GLIMEP + MET	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Bez RSS					
353 677	498 807	2 273	3 266	417	649
Z RSS					
[]	[]	[]	[]	[]	[]

Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości wskazują na znaczną niestabilność wyników ze względu na przyjęte użyteczności. Po zmianie użyteczności terapia LIN + MET jest nieefektywna kosztowo dla porównania z GLIMEP + MET.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania LINA + MET (terapia dwulekowa; po niepowodzeniu terapii MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi) i LINA + MET + SU (terapia trzylekowa; po niepowodzeniu MET + SU w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi). Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-użyteczności porównującą w terapii dwulekowej LINA + MET vs. GLIMEP + MET oraz LINA + MET vs. WILDA + MET, a w terapii trójlekowej LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU. Przyjęto brak różnic w skuteczności i modelowano różnice dotyczące bezpieczeństwa, tj. występowania hipoglikemii i zmiany masy ciała. Horyzont analizy od 6 miesięcy do 2 lat w zależności od porównania.

W analizie wnioskodawcy, dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 37 tys. PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. Z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 52 tys. PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. Dla porównania LIN + MET vs. WILDA + MET, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 3,42 mln PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. Zdaniem wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej LIN + MET jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą. Natomiast dla porównania LIN + MET + SU vs. WILDA + MET + SU, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 77 tys. PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] PLN/QALY z RSS. Z perspektywy wspólnej LIN + MET + SU jest terapią dominującą wg wnioskodawcy. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny. Wyniki należy odnieść do aktualnie obowiązującego progu opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 335,93 do [REDACTED] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET vs. WILDA + MET i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 3,97 do [REDACTED] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 226,52 do [REDACTED] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN za opakowanie. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

Deterministyczna analiza wrażliwości sprawdza jedynie konsekwencje zmiany stóp dyskontowych oraz w wąskim zakresie użyteczności. Analiza probabilistyczna opisana niejasno, w sposób uniemożliwiający weryfikację, a jej wyniki budzą wątpliwości (w szczególności wykres liniowy zamiast „chmury”). W opinii wnioskodawcy linagliptyna jest opłacalna niezależnie od scenariusza, a analiza probabilistyczna wykazuje duże prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności. Analiza wrażliwości przedstawiona przez wnioskodawcę nie pozwala zdaniem Agencji wnioskować na temat stabilności wyników analizy ekonomicznej, w szczególności nie pozwala na wyciągnięcie wniosku o stabilności wyników.

Wnioski z analizy ekonomicznej wnioskodawcy są zdaniem Agencji obarczone dużą niepewnością z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz szereg innych uchybień opisanych w rozdziałach 4.3. *Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy* i 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*. Właściwą zdaniem Agencji techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. Uzupełniając przedstawiono wyniki analiz wnioskodawcy z powszechnie stosowanym zestawem użyteczności i po poprawieniu zauważonych błędów metodologicznych. Koszt za DDD linagliptyny jest około [REDACTED] wyższy od kosztu za DDD glimepirydu z perspektywy NFZ i około [REDACTED] wyższy z perspektywy wspólnej. Cena progowa linagliptyny, tj. cena zbytu netto opakowania linagliptyny, przy której koszt DDD linagliptyny jest nie wyższy od kosztu DDD glimepirydu, z perspektywy NFZ wynosi 4,33 PLN bez RSS i [REDACTED] PLN z RSS. Z perspektywy wspólnej cena progowa wynosi 6,03 i [REDACTED] PLN, odpowiednio bez i z RSS. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości wskazują na znaczną niestabilność wyników ze względu na przyjęte użyteczności. Po zmianie użyteczności terapia LIN + MET jest nieefektywna kosztowo dla porównania z GLIMEP + MET.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji linagliptyny (Trajenta) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii:

- skojarzonej z metforminą (terapia dwulekowa),
- skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa).

Zgodnie z wyjaśnieniami podmiotu odpowiedzialnego przesłanymi wraz z uzupełnieniami niezgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388) linagliptyna miałaby być stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o liczbę osób chorych na cukrzycę w Polsce przedstawioną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych oraz w oparciu o dane z badań epidemiologicznych. Przyjęto założenie, że w analizowanym horyzoncie stałe są: liczba chorych oraz struktura leczenia (jakkolwiek możliwe są przepływy w ramach tej populacji docelowej – nowe zachorowania, zgony, zmiany terapii).

Na podstawie danych NFZ zawartych w raporcie AOTM-OT-4350-1/2013 wyznaczono liczbę chorych z rozpoznaniem cukrzyca typu 2 – 2 246 783 pacjentów.

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie linagliptyny jedynie w terapii dwu- i trzylekowej, w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W analizie wnioskodawcy założono, że liczba chorych na cukrzycę typu 2 jest stała, a dodatkowo, że struktura stosowanego leczenia nie zmienia się. Możliwe są zmiany w obrębie całkowitej populacji (dochodzą nowo zdiagnozowani pacjenci, występują zgony, pacjenci rozpoczynają terapię lub ją modyfikują), jednak przyjęto, że nie wpływają one na liczbę jednocześnie leczonych pacjentów oraz strukturę poszczególnych metod terapii.

Przyjęto, że populacja kwalifikująca się do leczenia linagliptyną będzie równa populacji pacjentów leczonych obecnie w następujący sposób:

- w terapii dwulekowej – leczeni metforminą w skojarzeniu z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub insuliną podawaną w skojarzeniu z metforminą,
- w terapii trzylekowej – leczeni metforminą w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem i doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub insuliną w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem.

Z badań dotyczących struktury leczenia cukrzyca w Polsce wynika, że około 41,43% wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 jest leczonych w ww. sposób. Zatem docelowa wielkość populacji, odpowiadająca wnioskowanemu wskazaniu jest równa 930 845 pacjentów.

Perspektywa

NFZ.

Horyzont czasowy

2-letni.

Kluczowe założenia

Wyniki przedstawiono w dwóch scenariuszach:

1. istniejącym - linagliptyna nie będzie refundowana z budżetu państwa, a struktura leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 pozostanie niezmienną;
2. nowym - wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji linagliptyny co będzie się wiązało ze zmniejszonym zapotrzebowaniem na inne leki przeciwcukrzycowe. Linagliptyna będzie zastępowała inne leki stosowane w skojarzeniu z metforminą: akarbozę, pochodne sulfonilomocznika, insuliny lub z metforminą i sulfonilomocznikiem: akarbozę i insulinę. Jednocześnie przyjęto, że w populacji docelowej, taki sam odsetek pacjentów będzie przyjmować metforminę, więc refundowanie linagliptyny nie wpłynie na sprzedaż metforminy.

W analizie założono, że stopień zastępowania poszczególnych schematów terapeutycznych przez linagliptynę skojarzoną z metforminą lub z metforminą i sulfonilomocznikiem będzie proporcjonalny do wcześniejszego udziału poszczególnych schematów leczenia w populacji docelowej.

Docelowy udział linagliptyny w rynku leków refundowanych szacowano w oparciu o dostępne dane z Węgier, Estonii i Chorwacji na dwa sposoby – w oparciu o dane sprzedażowe NFZ i w oparciu o podejście epidemiologiczne.

W zależności od zastosowanej metody, wielkość populacji leczonej linagliptyną, wynosi około 3 452 i 3 409 pacjentów w pierwszym roku analizy i 7 676 i 7 455 w drugim roku analizy.

Tabela 39. Szacowana liczba pacjentów leczonych linagliptyną we wnioskowanym wskazaniu

Liczba pacjentów leczonych linagliptyną	1. rok analizy	2. rok analizy
szacowanie w oparciu o dane NFZ	3 452	7 676
szacowanie w oparciu o dane epidemiologiczne	3 409	7 455
średnia	3 430	7 566
odsetek pacjentów leczonych linagliptyną w populacji docelowej	0,37%	0,81%

Wariant minimalny i maksymalny analizy szacowano w analogiczny sposób jak podstawowy, przy czym wykorzystano wartości skrajne. W wariantcie minimalnym do obliczenia odsetka pacjentów leczonych linagliptyną w populacji docelowej wykorzystano dane Węgierskie, w wariantcie maksymalnym, w zależności od metody szacowania populacji, wykorzystano dane z Chorwacji i Estonii.

Tabela 40. Szacowana liczba pacjentów leczonych linagliptyną we wnioskowanym wskazaniu

Liczba pacjentów leczonych linagliptyną	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	1 .rok analizy	2. rok analizy	1 .rok analizy	2. rok analizy
szacowanie w oparciu o dane NFZ	1 924	3 345	4 917	11 822
szacowanie w oparciu o dane epidemiologiczne	2490	4 322	4201	9 587
średnia	2207	3834	4559	10705
odsetek pacjentów leczonych linagliptyną w populacji docelowej	0,24%	0,41%	0,49%	1,15%

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej ze względu na inny mechanizm działania linagliptyny w porównaniu z lekami przeciwcukrzycowymi dotychczas refundowanymi. W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wspomniano o możliwości stworzenia odrębnej grupy limitowej dla inhibitorów, „jednak ze względu na brak danych” nie uwzględniono powyższego scenariusza w analizie.

Przy proponowanej cenie (cena detaliczna [redacted] PLN) linagliptyna kwalifikuje się do odpłatności 30%. W analizie dodatkowo przyjęto [redacted]

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty leków (linagliptyna, metformina, pochodne sulfonilomocznika, akarboza i insuliny).

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Rozbieżności danych odnośnie rozpowszechnienia i leczenia cukrzycy w Polsce.
- Zakres refundacji na podstawie których szacowano dane sprzedażowe są szersze niż ten wnioskowany w Polsce co sprawia że prognozowanie nt. zużycia linagliptyny w Polsce obarczone ryzykiem błędu. Aby zminimalizować to ryzyko, dane sprzedażowe odniesiono do struktury leczenia w Polsce.
- Stopień przejęcia rynku przez linagliptynę w ciągu dwóch lat od wprowadzenia leku na listę refundacyjną szacowano na podstawie danych IMS z maksymalnie 22 miesięcy.
- Nie wykorzystano dostępnych danych dotyczących sprzedaży innych inhibitorów DPP-4 w Estonii, Chorwacji i na Węgrzech i nie stworzono scenariuszy zakładających wejście do refundacji innych inhibitorów DPP4.
- W analizie wnioskodawcy przyjęto, że liczba jednocześnie leczonych pacjentów oraz struktura poszczególnych metod terapii jest stała ze względu na trudności w modelowaniu przejść pacjentów pomiędzy liniami a co za tym idzie może wiązać się ze znacznym ryzykiem błędu.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. 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?	?	Dostępne są rozbieżne dane epidemiologiczne dotyczące cukrzycy typu 2. Wnioskodawca zwraca uwagę na to ograniczenie.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Brak danych pozwalających wnioskować na temat stabilizacji refundacji.
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	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dostępne są rozbieżne dane dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Wnioskodawca zwraca uwagę na to ograniczenie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie rozpatrywano przekroczenia budżetu NFZ na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Nie przedstawiono oszacowań z perspektywy wspólnej.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (pacjenci z cukrzycą typu 2)	2 246 783
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (pacjenci z cukrzycą typu 2 leczonych farmakologicznie)	2 112 821
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminy i skojarzenia metformina+sulfonilomocznik)	930 845
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2013: 332
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	1 rok: 3 430 2 rok: 7 566

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika dotyczące wprowadzenia refundacji linagliptyny (Trajenta) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii:

- skojarzonej z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii
- skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

Kategoria kosztów	1 rok	2 rok
Perspektywa NFZ		
Linagliptyna	0	0
Leki przeciwcukrzycowe ogółem (łącznie z linagliptyną)	528 976 654	528 976 654

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Kategoria kosztów	1 rok	2 rok
Perspektywa NFZ		
Linagliptyna	5 275 440 bez RSS ██████████	11 634 573 bez RSS ██████████
Leki przeciwcukrzycowe ogółem (łącznie z linagliptyną)	532 696 942 bez RSS ██████████	537 181 459 bez RSS ██████████

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	1 rok	2 rok
Perspektywa NFZ (scenariusz podstawowy)		
Linagliptyna	5 275 440 bez RSS ██████████	11 634 573 bez RSS ██████████
Leki przeciwcukrzycowe ogółem (łącznie z linagliptyną)	3 720 287 bez RSS ██████████	8 204 805 bez RSS ██████████

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant minimalny i maksymalny [PLN]

Kategoria kosztów	1 rok	2 rok
Perspektywa NFZ (wariant minimalny)		
Linagliptyna	3 394 094 bez RSS* ██████████	5 895 569 bez RSS ██████████
Leki przeciwcukrzycowe ogółem (łącznie z linagliptyną)	2 393 546 bez RSS ██████████	5 428 815 bez RSS ██████████
Perspektywa NFZ (wariant maksymalny)		
Linagliptyna	7 010 371 bez RSS ██████████	16 461 854 bez RSS ██████████
Leki przeciwcukrzycowe ogółem (łącznie z linagliptyną)	4 943 776 bez RSS ██████████	11 609 047 bez RSS ██████████

*poprawiono oczywisty błąd w BIA wnioskodawcy

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością 30% w wariantcie podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio 3,7 mln PLN i 8,2 mln PLN. Po uwzględnieniu RSS inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio ██████████ PLN ██████████. Koszty całkowite płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii przeciwcukrzycowych to ok. 533 mln i 537 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego (w tym 5,3 mln i 11,6 mln PLN to koszt refundacji linagliptyny) w wariantach bez RSS i ██████████ PLN i ██████████ PLN w wariantcie z RSS PLN (w tym ██████████ PLN i ██████████ PLN to koszt refundacji linagliptyny).

W wariantcie minimalnym, całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio ok. 531 mln PLN i 533 mln PLN (bez RSS). W wariantcie tym wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych wiąże się ze wzrostem kosztów o 2,4 mln PLN i 4,2 mln PLN, natomiast po uwzględnieniu RSS szacowany wzrost kosztów wyniesie ok. ██████████ PLN i ██████████ PLN.

W wariantcie maksymalnym całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio ok. 534 mln PLN i 541 mln PLN. W wariantcie tym wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych spowoduje wzrost wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 4,9 mln PLN i 11,6 mln PLN. Po uwzględnieniu RSS inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o ok. ██████████ PLN i ██████████ PLN.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem przedstawionej wraz z wnioskiem analizy była ocena wpływ na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji linagliptyny (Trajenta) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii:

- skojarzonej z metforminą (terapia dwulekowa),
- skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa).

Zgodnie z wyjaśnieniami podmiotu odpowiedzialnego przesłanymi wraz z uzupełnieniami niezgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388) linagliptyna miałaby być stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością 30%.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością 30% w wariantach podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio 3,7 mln PLN i 8,2 mln PLN. Po uwzględnieniu RSS inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio [redacted] PLN i [redacted]. Koszty całkowite płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii przeciwcukrzycowych to ok. 533 mln i 537 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego (w tym 5,3 mln i 11,6 mln PLN to koszt refundacji linagliptyny) w wariantach bez RSS i [redacted] PLN i [redacted] PLN w wariantach z RSS PLN (w tym [redacted] PLN i [redacted] PLN to koszt refundacji linagliptyny).

W wariantach minimalnym, całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio ok. 531 mln PLN i 533 mln PLN (bez RSS). W wariantach tym wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych wiąże się ze wzrostem kosztów o 2,4 mln PLN i 4,2 mln PLN, natomiast po uwzględnieniu RSS szacowany wzrost kosztów wyniesie ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN.

W wariantach maksymalnym całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio ok. 534 mln PLN i 541 mln PLN. W wariantach tym wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych spowoduje wzrost wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 4,9 mln PLN i 11,6 mln PLN. Po uwzględnieniu RSS inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na objęciu refundacją pierwszych odpowiedników leku Enbrel (etanercept). Mając na uwadze art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji spowoduje to obniżenie wydatków NFZ o 25%. Wielkość uwolnionych środków jest większa od wzrostu wydatków prognozowanego w ramach analizy wpływu na budżet. Należy mieć jednak na uwadze, że uwolnienie środków wynika wprost z ustawy o refundacji oraz wymaga złożenia odpowiedniego wniosku przez producenta leku generycznego.

Tabela 47. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość rocznie uwolnionych środków [PLN]
Objęcie refundacją pierwszego odpowiednika leku Enbrel (etanercept)	21 099 351

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, nie odnaleziono rekomendacji zalecającej stosowanie wnioskowanego leku. W rekomendacjach wymienione są inhibitory DPP-4. Wyjątkiem jest NICE, w zaleceniach z 2009 wśród zalecanych inhibitorów DPP-4 nie wymieniono linagliptyny, ale w innym miejscu NICE zamieszcza informację o włączeniu linagliptyny do listy zalecanych inhibitorów DPP-4 w przyszłym raporcie. Szczegóły rekomendacji w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję (w dniu 1 października 2014 r.) odnaleziono 9 aktualnych rekomendacji na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA, w tym:

- 2 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły linagliptyny (ELMMB 2014, AWMSG 2013);
- 7 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniem (GMMMG 2014; SMC 2013; HAS 2012, 2013; CDEC 2012; PTAC 2012; PBAC 2012).

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych użyto następujących słów kluczowych: Trajenta, linagliptin. Odnalezione rekomendacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
GMMMG 2014 (Wielka Brytania)	leczenie cukrzycy typu 2	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</p> <p>Inhibitory DPP-4 mogą być brane pod uwagę jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli glikemii pomimo zastosowania schematu zawartego w zaleceniach NICE 2009 dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. Kontynuowanie terapii linagliptyną po 6 miesiącach leczenia zaleca się tylko w przypadku gdy zauważa się znaczące obniżenie (co najmniej o 0,5%) HbA1c.</p> <p>Zaleca się, aby wśród inhibitorów DPP-4 jako pierwsza linia leczenia był stosowany najtańszy lek.</p> <p>Alogliptyna inhibitorem DPP-4 pierwszego rzutu, linagliptyna alternatywą dla alogliptyny. Alogliptyna z metforminą, inhibitorem DPP-4 pierwszego rzutu, linagliptyna z metforminą alternatywą dla alogliptyny z metforminą.</p> <p>Linagliptyna jest alternatywą dla pacjentów z niewydolnością nerek (CrCl <50ml/min, eGFR <59ml/min).</p>
ELMMB 2014 (Wielka Brytania)	leczenie cukrzycy typu 2	<p>Rekomendacja dotyczy populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem</p> <p>Gliptyny (sitagliptyna/linagliptyna) – "Zielone światło" mogą być refundowane u pacjentów u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podanie pochodnych sylfonylomocznika nie jest właściwe lub tolerowane (np. znaczące ryzyko hipoglikemii) <p>ORAZ</p> <p>jest alternatywą dla innych leków, jak np. glitazony kiedy są one przeciwwskazane, nietolerowane, nieskuteczne lub w przypadku, w którym dalszy wzrost wagi byłby problematyczny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linagliptyna (~£432/rok) jest alternatywą w przypadku umiarkowanych i ciężkich niewydolności nerek, w tym wymagających hemodializ. <p>Zaleca się kontynuację leczenia tylko w przypadku obniżenia HbA1c o co najmniej 5mmol/mol (0,5%) w ciągu 6 miesięcy, w innym przypadku należy przerwać leczenie linagliptyną.</p>
AWMSG 2013 (Wielka Brytania)	leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych	<p>Rekomendacja dotyczy populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem</p> <p>Linagliptyna jest refundowana w zarejestrowanym wskazaniu.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2013 (Szkocja)	leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy glikemii	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem SMC refunduje stosowanie linagliptyny: <ul style="list-style-type: none"> •w monoterapii u pacjentów, u których zarówno metformina jak i pochodne sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub nietolerowane •w terapii skojarzonej z metforminą i sulfonilomocznikiem przy utrzymaniu diety i ćwiczeń gdy nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. SMC, ze względów ekonomicznych, nie zaleca stosowania linagliptyny w połączeniu z insuliną.
HAS 2013 (Francja)	leczenie cukrzycy typu 2	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Negatywna opinia odnośnie do refundacji leku Trajenta w terapii skojarzonej z insuliną (terapia dwulekowa). Pozytywna opinia w sprawie refundacji leku Trajenta w skojarzeniu z metforminą i insuliną (terapia trójlekowa). Proponowany poziom refundacji: 65%
CDEC 2012 (Kanada)	leczenie cukrzycy typu 2	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem CDEC rekomenduje finansowanie linagliptyny jako trzeciego leku dodanego do metforminy i sulfonilomocznika u pacjentów stosujących terapię metforminą i sulfonilomocznikiem z nieodpowiednią kontrolą glikemii i tych, dla których insulina nie jest opcją terapeutyczną. <i>W jednym badaniu RCT dotyczącym pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii przy leczeniu metforminą i sulfonilomocznikiem, dodanie linagliptyny spowodowało istotnie statystycznie większą redukcję hemoglobiny A1c w porównaniu z dodaniem placebo.</i> <i>Zaproponowana cena za dawkę dzienną linagliptyny jest wyższa niż za sulfonilomocznika, ale niższa niż za sitagliptynę (inny inhibitor DPP-4 nie refundowany w Polsce).</i>
PTAC 2012 (Nowa Zelandia)	leczenie cukrzycy typu 2	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem PTAC rekomenduje refundację linagliptyny z niskim priorytetem i zaleca żeby niski priorytet był również stosowany dla innych ocenianych wcześniej inhibitorów DPP-4 (wildagliptyny i sitagliptyny). Wstępne wnioski mogą być przesyłane przez każdego praktykującego lekarza. Pozwolenia ważne przez okres sześciu miesięcy dla wniosków spełniających następujące kryteria: 1. 1.1. Pacjent nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c pomimo leczenia maksymalnie tolerowanymi dawkami metforminy i pochodnych sulfonilomocznika przez co najmniej 6 miesięcy; lub 1.2. Pacjent nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c pomimo leczenia maksymalnie tolerowaną dawką sulfonilomocznika a metformina jest przeciwwskazana; lub 1.3. Pacjent nie osiąga skutecznej kontroli HbA1c pomimo leczenia maksymalnie tolerowaną dawką metforminy przez ostatnich 6 miesięcy i nie może przyjmować insuliny lub sulfonilomocznika z powodu ryzyka zawodowego; 2. Zakłada się jako cel redukcję HbA1c do 5 mmol/mol.
PBAC 2012 (Australia)	leczenie cukrzycy typu 2	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem W 2011 PBAC wydał pozytywną decyzję dotyczącą refundacji linagliptyny (Trajenta®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem powołując się na minimalizację kosztów w porównaniu z terapią skojarzoną z sitagliptyną. Natomiast w 2012 PBAC wydał negatywną decyzję dotyczącą rozszerzenia refundacji linagliptyny (Trajenta®) w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (terapia trójlekowa) z powodu wysokiej niepewności odnośnie do efektywności klinicznej oraz wyników przedstawionych w analizie ekonomicznej
HAS 2012 (Francja)	leczenie cukrzycy typu 2	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Komisja Przejrzystości nie rekomenduje włączenia na listę leków refundowanych linagliptyny w monoterapii. Jednocześnie wydaje pozytywną decyzję refundacyjną w odniesieniu do terapii dwulekowej, w skojarzeniu z metforminą oraz trójlekowej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem oraz metforminą.
CVZ 2012 (Holandia)	[brak danych wnioskodawcy]	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem wg danych wnioskodawcy W oparciu o określone kryteria można uznać linagliptynę za zamienną z sitagliptyną, wildagliptyną oraz saksagliptyną.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Trajenta (linagliptyną) w leczeniu cukrzycy typu 2 - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTD 2014				Wymienione DPP-4 bez wskazania liangliptyny.
	Australia	RACGP 2014-2015				
	USA	ADA 2014				
	USA	AACE 2013				
	Kanada	CADTH, 2013				
	USA	ACP 2012				
	Świat	IDF 2012				
	Szkocja	SIGN 2010				
	Anglia i Walia	NICE 2009		+/-		Linagliptyną ma być wymieniona w następnej rekomendacji.
Rekomendacje refundacyjne	UK, rek. lokalne	GMMM 2014	+			
		ELMMB 2014	+			
		AWMSG 2013		+/-		
	Szkocja	SMC 2013		+/-		
	Francja	HAS 2013		+/-		
	Kanada	CDEC 2012		+/-		
	Nowa Zelandia	PTAC 2012		+/-		
	Australia	PBAC 2012		+/-		
	Francja	HAS 2012		+/-		
	Holandia	CVZ 2012		?		Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem wg wnioskodawcy.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	pacjenci z poziomem HbA1c>7 (i) jako monoterapia u pacjentów z uprzednią nietolerancją lub przeciwwskazaniami dla metforminy, jeśli alternatywne tańsze terapie okazały się nieskuteczne, (ii) w kombinacji z metforminą, (iii) w kombinacji z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, kiedy terapia tymi dwoma lekami stosowanymi w maksymalnych dawkach nie była wystarczająco skuteczna	NIE
Belgia	TAK	100%	brak ograniczeń	NIE
Bułgaria	TAK	100%	brak ograniczeń	NIE
Chorwacja	TAK	75%	brak ograniczeń	NIE
Cypr	opakowanie niedostępne	-	-	-
Czechy	TAK	98%	linagliptyna jest stosowana w skojarzeniu z (i) metforminą lub (ii) z metforminą i sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których maksymalna tolerowana dawka tych leków w czasie co najmniej 3 miesięcy wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie doprowadziły do właściwej kontroli glikemii (HbA1c<6, zgodnie z IFCC)	NIE
Dania	TAK	85%	brak ograniczeń	NIE
Estonia	TAK	75%	(i) terapia trzylekowa, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem, lub (ii) dwulekowa terapia w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem, w sytuacji kiedy leczenie metforminą lub sulfonilomocznikiem jest przeciwwskazane	NIE
Finlandia	TAK	42%	brak ograniczeń	NIE
Francja	opakowanie niedostępne	-	-	-
Grecja	opakowanie niedostępne	-	-	-
Hiszpania	TAK	90%	brak ograniczeń	NIE
Holandia	opakowanie niedostępne	-	-	-
Irlandia	opakowanie niedostępne	-	-	-
Islandia	opakowanie niedostępne	-	-	-
Liechtenstein	TAK	90%	brak ograniczeń	NIE
Litwa	opakowanie niedostępne	-	-	-
Luksemburg	TAK	100%	brak ograniczeń	NIE

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Łotwa	TAK	100%	brak ograniczeń	NIE
Malta	opakowanie niedostępne	-	-	-
Niemcy	opakowanie niedostępne	-	-	-
Norwegia	TAK	100%	brak ograniczeń	NIE
Portugalia	TAK	90%	brak ograniczeń	NIE
Rumunia	NIE	-	-	-
Słowacja	TAK	99%	linagliptyna jest stosowana (a) w monoterapii kiedy metformina jest przeciwwskazana, (b) w skojarzeniu z metforminą dla BMI>28 jeśli terapia samą metforminą w maksymalnej dawce stosowana przez min. 3 mies. nie była wystarczająco skuteczna, (c) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika gdy BMI >28, (d) w skojarzeniu z insuliną	NIE
Słowenia	TAK	100%	linagliptyna jest stosowana w skojarzeniu z (i) metforminą jeśli sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, lub (ii) z metforminą i sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których z racji charakteru wykonywanej pracy odsuwa się w czasie stosowanie insuliny	NIE
Szwajcaria	TAK	90%	brak ograniczeń	NIE
Szwecja	opakowanie niedostępne	-	-	-
Węgry	TAK	70%	lek może przepisać specjalista lub lekarz POZ po uprzedniej ordynacji przez specjalistę	NIE
Wielka Brytania	opakowanie niedostępne	-	-	-
Włochy	opakowanie niedostępne	-	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trajenta (linagliptyna) jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 19 w których jest dostępny; informacje z 31 krajów). Najczęściej lek jest finansowany z refundacją większą lub równą 90%. W 5 krajach finansowanie jest ograniczone wskazaniem klinicznym, w jednym lek po raz pierwszy przepisuje specjalista. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 6 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone przez pogrubienie), a w dwóch nie jest dostępny. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z refundacją od 70 do 100%. W dwóch krajach finansowanie jest ograniczone wskazaniem klinicznym, w jednym lek po raz pierwszy przepisuje specjalista. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

¹ Kraje o PKB *per capita* +/-15% względem Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Informacja na podstawie komunikatu AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>, 22.10.2014 r.).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie postępowanie wystąpiono łącznie do 7 ekspertów klinicznych. Uzyskano 2 stanowiska, z których żadne nie zostało dopuszczone do wykorzystania w niniejszym raporcie. Powodem był zadeklarowany przez ekspertów konflikt interesów.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Wystąpiono o opinię do [REDAKTOWANO].
W odpowiedzi otrzymano informację, że linagliptyna „obniża poziom cukru we krwi, nie powodując hipoglikemii ani przyrostu masy ciała”. Ponadto [REDAKTOWANO] zaznaczył, że każda hipoglikemia, nawet łagodna, wywołuje lęk.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest lek Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141. Wnioskowane wskazanie to:

- linagliptyna w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,

lub

- w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym ww. wskazaniem klinicznym, z odpłatnością 30%. Trajenta była już oceniana przez Radę Przejrzystości w 2012 r. Rada uznała za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych. W uzasadnieniu wskazywano na mniejszą skuteczność od metforminy, wysokie koszty w stosunku do efektów klinicznych oraz prognozowany znaczący wzrost obciążeń płatnika publicznego.

Problem zdrowotny

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 różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 to cukrzyca wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności. Cukrzyca jest chorobą społeczną. Chorobowość cukrzycy typu 2 w Polsce wynosi 1,6-3,7% (w miastach jest większa), na świecie średnio 3,5%.

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe. Leczenie obejmuje edukację terapeutyczną, leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny, leczenie farmakologiczne (doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami działającymi na układ inkretynowy, insuliną), zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej, oraz leczenie powikłań cukrzycy. Postępowanie nefarmakologiczne jest tak samo ważne jak farmakologiczne.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał:

- dla terapii w dwulekowej: metformina + pochodne sulfonilomocznika, metformina + inne inhibitory DPP-4, metformina + insulina bazalna
- dla terapii w trzylekowej: metformina + pochodne sulfonilomocznika + inne inhibitory DPP-4, metformina + pochodne sulfonilomocznika + insulina bazalna

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Agencja zwróciła uwagę na fakt, że badania włączone do porównania z insulinami nie odpowiadają statusowi refundacyjnemu. Do tego porównania włączono 3 badania kliniczne dotyczące zastosowania jednego z długodziałających analogów insuliny tj. insuliny glargine w populacji pacjentów wcześniej nie leczonych albo leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Zgodnie z aktualnym stanem

refundacyjnym długodziałające analogi insuliny finansowane są tylko w grupie pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH, a więc jest to zupełnie inna grupa pacjentów niż ta włączona do badań. Natomiast dla porównania z gliklasydem włączono badanie przeprowadzone w nieadekwatnej populacji tj. wśród pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 15 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2:

- 1 badanie porównujące linagliptynę z sitagliptyną w monoterapii: Rauch 2012 (ze względu na krótki okres obserwacji badanie włączono jedynie w zakresie porównania bezpieczeństwa z sitagliptyną);
- 3 badania porównujące linagliptynę z glimepirydem w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014;
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo w monoterapii: Barnett 2012, del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012;
- 3 badania porównujące linagliptynę z placebo w skojarzeniu z metforminą: Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011;
- 1 badanie porównujące linagliptynę z placebo w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika): Owens 2011
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo, w których pacjenci przyjmowali linagliptynę w monoterapii bądź w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi : McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, Barnett 2013.

Odnalezione 3 badania kliniczne Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014 uznano za wystraczające do oceny porównania linagliptyny względem glimepirydu.

Dla pozostałych porównań (z gliklasydem, innymi inhibitorami DPP-4, insulinami) przeprowadzono odrębne wyszukiwania, których celem było wyszukanie badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich poprzez wspólną grupę placebo.

Dla porównania pośredniego z innymi inhibitorami DPP-4 do przeglądu systematycznego włączono:

Dla terapii dwulekowej:

- 3 badania porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo w terapii dwulekowej: badania DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011;
- 8 badań porównujących skuteczność sitagliptyny z placebo: badania Bergenstal 2012, Charbonnel 2006, Derosa 2012a, Lavallo-González 2013, Raz 2008, Rosenstock 2012, Scott 2008 i Yang 2012;
- 4 badania porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Bosi 2007, Bosi 2009, Derosa 2012b i Pan 2012.

Dla terapii trójlekowej:

- 1 badanie porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo: Moses 2013;
- 2 badania porównujące skuteczność sitagliptyny z placebo: Hermansen 2007 i Makdissi 2012;
- 1 badanie porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo: Lukashevich 2013.

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii dwulekowej

Porównanie bezpośrednie z glimepirydem

W badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie linagliptyny względem glimepirydu (Gallwitz 2012) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść glimepirydu w punktach końcowych dotyczących odsetka pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% oraz w odsetku pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego. Odsetki pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% były porównywalne pomiędzy grupami.

Nie wykazało istotnych statystycznie różnic w 12 tygodniowych obserwacjach (badanie Forst 2010, Forst 2014) w zakresie redukcji poziomu HbA1c, jednak w badaniu porównującym obie terapie w 104 tygodniowym horyzoncie obserwacji (badanie Gallwitz 2012), różnica ta była istotna statystycznie na korzyść glimepirydu, WMD=0,2, 95% CI=(0,12; 0,28).

Ponadto terapia glimepirydem związana była z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy na czczo porównaniu do tej obserwowanej w grupie linagliptyny, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym horyzoncie obserwacji.

Insulinooporność była oceniana przy pomocy wskaźnika HOMA IR. W warunkach fizjologicznych wartość tego współczynnika wynosi 1,0. Ocena insulinooporności dokonana po 12 tygodniach terapii w populacji per protocol nie wykazała istotnych różnic pomiędzy linagliptyną i glimepirydem. W 104 tygodniowej obserwacji pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali wskaźnik HOMA IR, natomiast wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, wskaźnik ten uległ podwyższeniu, różnica osiągnęła istotność statystyczną, WMD=-0,85, 95%CI=(-1,38; -0,32).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a glimepirydem w zakresie zmiany poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych po 104 tygodniach terapii oraz zmiany wskaźnika czynności komórek trzustki (HOMA β) ocenianego po 12 tygodniach.

Porównanie pośrednie z innymi DPP-4

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a saksagliptyną/sitagliptyną/wildagliptyną w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c,
- zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku (za wyjątkiem wildagliptyny),
- ocena insulinooporności (HOMA IR) i czynności komórek trzustki (HOMA β),
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Wykazano istotną przewagę linagliptyny nad wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, WMD=-2,01, 95% CI=(-3,83; -0,19).

Ze względu na zgłoszone wcześniej uwagi dotyczące włączania do oceny skuteczności badań z nieadekwatną populacją (pacjenci którzy nie byli wcześniej leczeni) Agencja przeprowadziła obliczenia korygujące polegające na wyłączeniu badań przeprowadzonych w populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni.

Po przeprowadzonych obliczeniach korygujących nastąpiła zmiana wnioskowania odnośnie porównania linagliptyny z wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku. Po obliczeniach korygujących jest to różnica nie istotna statystycznie WMD=-1,82 (-3,67;0,03). W przypadku pozostałych parametrów wnioskowanie nie uległo zmianie.

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii trójlekowej

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami trójlekowymi linagliptyny względem innych inhibitorów DPP-4 w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c (za wyjątkiem porównania z sitagliptyną),
- zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Porównanie pośrednie linagliptyny i sitagliptyny wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu HbA1c, WMD=0,26, 95% CI=(0,02; 0,50).

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Trajenta bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszano występowanie hipoglikemii (linagliptyna podawana była w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) występowało zapalenie nosa i gardła, kaszel, zapalenie trzustki (linagliptyna w skojarzeniu z insuliną), zaparcia, wysypkę, zwiększona aktywność amylazy. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) raportowano obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę.

Nie zidentyfikowano na stronie URPL żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Trajenta (linagliptyna). Na stronie FDA autorzy analizy klinicznej odnaleźli informację o doniesieniach o ostrym zapaleniu trzustki, w tym śmiertelnym zapaleniu trzustki, u pacjentów przyjmujących produkt Tradjenta oraz Jentaduetu, pochodzące z okresu po rejestracji ww. leku.

Informacje na temat bezpieczeństwa linagliptyny (produkt Trajenta) oraz linagliptyny w skojarzeniu z metforminą (produkt Jentaduetu) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zgodnie z danymi do grudnia 2013 roku odnotowano ogółem 560 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej linagliptyna. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy jest ocena kosztów-żyteczności stosowania LINA + MET (terapia dwulekowa; po niepowodzeniu terapii MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi) i LINA + MET + SU (terapia trzylekowa; po niepowodzeniu MET + SU w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi). Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-żyteczności porównującą w terapii dwulekowej LINA + MET vs. GLIMEP + MET oraz LINA + MET vs. WILDA + MET, a w terapii trzylekowej LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU. Przyjęto brak różnic w skuteczności i modelowano różnice dotyczące bezpieczeństwa, tj. występowania hipoglikemii i zmiany masy ciała. Horyzont analizy od 6 miesięcy do 2 lat w zależności od porównania.

W analizie wnioskodawcy, dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 37 tys. PLN/QALY bez RSS i [] PLN/QALY z RSS. Z perspektywy wspólnej ICUR wynosi 52 tys. PLN/QALY bez RSS i []. PLN/QALY z RSS. Dla porównania LIN + MET vs. WILDA + MET, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 3,42 mln PLN/QALY bez RSS i [] PLN/QALY z RSS. Zdaniem wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej LIN + MET jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą. Natomiast dla porównania LIN + MET + SU vs. WILDA + MET + SU, ICUR z perspektywy NFZ wynosi 77 tys. PLN/QALY bez RSS i [] PLN/QALY z RSS. Z perspektywy wspólnej LIN + MET + SU jest terapią dominującą wg wnioskodawcy. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny. Wyniki należy odnieść do aktualnie obowiązującego progu opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALY.

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 335,93 do [] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET vs. WILDA + MET i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 3,97 do [] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 226,52 do [] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] PLN za opakowanie. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

Deterministyczna analiza wrażliwości sprawdza jedynie konsekwencje zmiany stóp dyskontowych oraz w wąskim zakresie użyteczności. Analiza probabilistyczna opisana niejasno, w sposób uniemożliwiający weryfikację, a jej wyniki budzą wątpliwości (w szczególności wykres liniowy zamiast „chmury”). W opinii wnioskodawcy linagliptyna jest opłacalna niezależnie od scenariusza, a analiza probabilistyczna wykazuje duże prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności. Analiza wrażliwości przedstawiona przez wnioskodawcę nie pozwala zdaniem Agencji wnioskować na temat stabilności wyników analizy ekonomicznej, w szczególności nie pozwala na wyciągnięcie wniosku o stabilności wyników.

Wnioski z analizy ekonomicznej wnioskodawcy są zdaniem Agencji obarczone dużą niepewnością z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz szereg innych uchybień opisanych w rozdziałach 4.3. *Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy* i 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy*. Właściwą zdaniem Agencji techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. Uzupełniająco przedstawiono wyniki analiz wnioskodawcy z powszechnie stosowanym zestawem użyteczności i po poprawieniu zauważonych błędów metodologicznych. Koszt za DDD linagliptyny jest około [] wyższy od kosztu za DDD glimepirydu z perspektywy NFZ i około [] wyższy z perspektywy wspólnej. Cena progowa linagliptyny, tj. cena zbytu netto opakowania linagliptyny, przy której koszt DDD linagliptyny jest nie wyższy od kosztu DDD glimepirydu, z perspektywy NFZ wynosi 4,33 PLN bez RSS i [] PLN z RSS. Z perspektywy wspólnej cena progowa wynosi 6,03 i [] PLN, odpowiednio bez i z RSS. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości wskazują na znaczną niestabilność wyników ze względu na przyjęte użyteczności. Po zmianie użyteczności terapii LIN + MET jest nieefektywna kosztowo dla porównania z GLIMEP + MET.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej wraz z wnioskiem analizy była ocena wpływ na budżet płatnika publicznego wprowadzenia refundacji linagliptyny (Trajenta) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii:

- skojarzonej z metforminą (terapia dwulekowa),
- skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa).

Zgodnie z wyjaśnieniami podmiotu odpowiedzialnego przesłanymi wraz z uzupełnieniami niezgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie

muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388) linagliptyna miałaby być stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością 30%.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością 30% w wariantach podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio 3,7 mln PLN i 8,2 mln PLN. Po uwzględnieniu RSS inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio [redacted] PLN i [redacted]. Koszty całkowite płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii przeciwcukrzycowych to ok. 533 mln i 537 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego (w tym 5,3 mln i 11,6 mln PLN to koszt refundacji linagliptyny) w wariantach bez RSS i [redacted] PLN i [redacted] PLN w wariantach z RSS PLN (w tym [redacted] PLN i [redacted] PLN to koszt refundacji linagliptyny).

W wariantach minimalnym, całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio ok. 531 mln PLN i 533 mln PLN (bez RSS). W wariantach tym wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych wiąże się ze wzrostem kosztów o 2,4 mln PLN i 4,2 mln PLN, natomiast po uwzględnieniu RSS szacowany wzrost kosztów wyniesie ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN.

W wariantach maksymalnym całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio ok. 534 mln PLN i 541 mln PLN. W wariantach tym wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych spowoduje wzrost wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 4,9 mln PLN i 11,6 mln PLN. Po uwzględnieniu RSS inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, nie odnaleziono rekomendacji zalecającej stosowanie wnioskowanego leku. W rekomendacjach wymienione są inhibitory DPP-4. Wyjątkiem jest NICE, w zaleceniach z 2009 wśród zalecanych inhibitorów DPP-4 nie wymieniono linagliptyny, ale w innym miejscu NICE zamieszcza informację o włączeniu linagliptyny do listy zalecanych inhibitorów DPP-4 w przyszłym raporcie.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję (w dniu 1 października 2014 r.) odnaleziono 9 aktualnych rekomendacji na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA, w tym:

- 2 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły linagliptyny (ELMMB 2014, AWMSG 2013);
- 7 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniem (GMMM 2014; SMC 2013; HAS 2012, 2013; CDEC 2012; PTAC 2012; PBAC 2012).

13. Źródła

13.1. Piśmiennictwo

- AACE 2013** Garber, A. J. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 19, 536–557 (2013).
- ACP 2012** Qaseem, A., Humphrey, L. L., Sweet, D. E., Starkey, M. & Shekelle, P. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 156, 218–231 (2012).
- ADA 2014** American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 37, S14–S80 (2014).
- Aestimo 2014** Aestimo, Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna, Kraków 2014 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf, dostęp dnia 6.11.2014 r.
- AWMSG 2013** AWMSG Final Appraisal Recommendation 2013. [dostęp 1.10.2014]<<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1667>>
- Barnett 2012** Barnett, A. H., S. Patel, et al. (2012). Linagliptin Monotherapy in Type 2 Diabetes Patients for Whom Metformin Is Inappropriate: An 18-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Iii Trial with a 34-Week Active-Controlled Extension. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14(12): 1145-1154.
- Barnett 2013** Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Oct 26;382(9902):1413-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61500-7. Epub 2013 Aug 13.
- Bergental 2012** Bergental, R. M., et al. (2012). Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-Emerge 4 Trial). *Diabetes Therapy* 3(1): 1-19
- Bosi 2007** Bosi, E., et al. (2007). Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 30(4): 890-895
- Bosi 2009** Bosi, E., et al. (2009). Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 11(5): 506-515
- CADTH 2013** Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013 [dostęp 30.09.14] <<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47068&search=type+2+diabetes+and+type+2+diabetes>>
- CDEC 2012** CDEC FINAL RECOMMENDATION LINAGLIPTIN (Trajenta – Boehringer Ingelheim Canada) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus. [dostęp 1.10.2014] <http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Trajenta_February_18_2012.pdf>
- Charbonnel 2006** Charbonnel, B., et al. (2006). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 29(12): 2638-2643
- Chen 2010** Chen, L. L., Y. F. Liao, et al. (2010). Effects of Metformin Plus Gliclazide Compared with Metformin Alone on Circulating Endothelial Progenitor Cell in Type 2 Diabetic Patients. *Endocrine* 38(2): 266-275.
- CVZ 2012** College voor zorgverzekeringen. CFH-rapport 12/09. Linagliptine (Trajenta®). Februari 2012. [dostęp 04.10.2013] http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmidde_beoordelingen/2012/1202-linagliptine-trajenta
- DeFronzo 2009** DeFronzo, R. A., et al. (2009). The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 32(9): 1649-1655
Rosenstock, J., et al. (2013). Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*
[w badaniu Rosenstock 2013 opisano badanie DeFronzo 2009 oraz Rosenstock 2009]

- Del Prato 2011** Prato, S., A. H. Barnett, et al. (2011) Effect of Linagliptin Monotherapy on Glycaemic Control and Markers Of β -Cell Function in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 258-267
Del Prato, S. (2011). Linagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 12(17): 2759-2762.
- Derosa 2012a** Derosa, G., et al. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating sitagliptin action on insulin resistance parameters and (beta)-cell function. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 13(17): 2433-2442
Derosa, G., et al. (2012). Effects of a combination of sitagliptin plus metformin vs metformin monotherapy on glycemic control, beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 98(1): 51-60
Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, Querci F, Fogari E, Cicero A.F.G, Maffioli P. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. *Internal Medicine* (2013) 52:19 (2179-2187). Date of Publication: 2013
- Derosa 2012b** Derosa, G., et al. (2012). Vildagliptin added to metformin on (beta)-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technology and Therapeutics* 14(6): 475-484
Derosa, G., et al. (2012). Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: A 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 13(18): 2581-2591
Derosa, G., et al. (2013). Evaluation of the positive effects on insulin-resistance and (beta)-cell measurements of vildagliptin in addition to metformin in type 2 diabetic patients. *Pharmacological Research* 73: 20-26
- ELMMB 2014** Drugs used in diabetes ELMMB 2014. [dostęp 1.10.2014] <<http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/6/6-1/?locale=en>>
- ERG 2012** Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- Forst 2010** Forst, T., B. Uhlig-Laske, et al. (2010). Linagliptin (Bi 1356), a Potent and Selective Dpp-4 Inhibitor, Is Safe and Efficacious in Combination with Metformin in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine* 27(12): 1409-1419.
- Forst 2014** Forst T, Anastassiadis E, Diessel S, Löffler A, Pfützner A. Effect of linagliptin compared to glimepiride on postprandial glucose metabolism, islet cell function, and vascular function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on ongoing metformin treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jan 23. doi: 10.1002/dmrr.2525. [Epub ahead of print]
- Gallwitz 2012** Gallwitz, B., J. Rosenstock, et al. (2012) 2-Year Efficacy and Safety of Linagliptin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 475-483 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6
- GMMM 2014** Greater Manchester Joint Formulary, Chapter 6. Endocrine, 2014. [dostęp 1.10.2014] <<http://gmmm.nhs.uk/docs/formulary/ch/Ch6-complete.pdf#search=%22Linagliptin%22>>
- Goosen 2012** Goossen, K. and S. Graber (2012). Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14(12): 1061-1072.
- Grzeszczak 2012** Grzeszczak W., Czupryniak L., Kolasa K., Ściborski C., Duprat Lomon I., McEwan P. The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Versus NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Poland. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Volume 14, Number 1, 2012.
- Haak 2012** Haak, T., T. Meinicke, et al. (2012). Initial Combination of Linagliptin and Metformin Improves Glycaemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14(6): 565-574.
Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study. *Int J Clin Pract*. 2013 Dec;67(12):1283-93. doi: 10.1111/jcp.12308. Epub 2013 Oct 9.
- HAS 2012** HAS, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, 20 June 2012, Trajenta 5mg, film-coated tablets. [dostęp 1.10.2014] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/trajenta_ct_11905.pdf>
- HAS 2013** TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 20 March 2013. Trajenta 5mg, HAS. [dostęp 1.10.2014] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/trajenta_ct_12642_2014-01-27_14-19-9_439.pdf>
- Hermansen 2007** Hermansen, K., et al. (2007). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 9(5): 733-745

- IDF 2012** IDF Clinical Practice Guidelines. International Diabetes Federation [dostęp 30.09.14] <<https://www.idf.org/guidelines>>
- Jadzinsky 2009** Jadzinsky, M., et al. (2009). Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: A randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 11(6): 611-622
Pfutzner, A., et al. (2011). Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13(6): 567-576
- Karagiannis 2012** Karagiannis, T., et al. (2012) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: Systematic review and meta-analysis. *Bmj* 344(7850): 17.
- Kawamori 2009** Kawamori, R., N. Inagaki, et al. (2012) Linagliptin Monotherapy Provides Superior Glycaemic Control Versus Placebo or Voglibose with Comparable Safety in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Placebo and Active Comparator-Controlled, Double-Blind Study. *Diabetes, obesity & metabolism* 348-357 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01545.x
- Kim 2013** Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Apr;56(4):696-708.
- LANCET (Pradhan 2009)** Pradhan, A. D., et al. (2009). Effects of initiating insulin and metformin on glycaemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 302(11): 1186-1194
- Lavalle-González 2013** Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013 Dec;56(12):2582-92. doi: 10.1007/s00125-013-3039-1. Epub 2013 Sep 13.
- Lukashevich 2013** Lukashevich V, Prato SD, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov 6. doi: 10.1111/dom.12229. [Epub ahead of print].
- Makdissi 2012** Makdissi, A., et al. (2012). Sitagliptin exerts an antiinflammatory action. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(9): 3333-3341
- McGill 2013** McGill, J. B., L. Sloan, et al. (2013). Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Care* 36(2): 237-244.
- Monami 2011** 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 Nov;27 Suppl 3:57-64
- Monami 2013** Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jan;16(1):48-56. doi: 10.1111/dom.12176. Epub 2013 Jul 28.
- Moses 2013** Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, Montanaro M, Fisher SA. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov 9. doi: 10.1111/dom.12234. [Epub ahead of print]
- NICE 2009** Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE, 2009. [dostęp 30.09.14] <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf>, Type 2 diabetes: alogliptin | overview | Advice | NICE. [dostęp 30.09.14] <<http://www.nice.org.uk/advice/esnm20>>
- Owens 2011** Owens, D. R., R. Swallow, et al. (2011). Efficacy and Safety of Linagliptin in Persons with Type2 Diabetes Inadequately Controlled by a Combination of Metformin and Sulphonylurea: A 24-Week Randomized Study. *Diabetic Medicine* 28(11): 1352-1361.
Zeng, Z., J. K. Yang, et al. (2013). Efficacy and Safety of Linagliptin Added to Metformin and Sulphonylurea in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Sub-Analysis of Data from a Randomised Clinical Trial. *Current Medical Research and Opinion* 29(8): 921-929.
- Pan 2012a** Pan, C., et al. (2012). Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14(8): 737-744
- PBAC 2012** Health, A. G. D. of. Linagliptin, tablet, 5 mg, Trajenta®. [dostęp 1.10.2014]

<<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/linagliptin>>

- PTAC 2012** PTAC meeting held 2 & 3 August 2012. [dostęp 1.10.2014] <<http://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2012-08.pdf>>
- PTD 2014** Zalecenie kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. [dostęp 30.09.14] <http://www.cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenie_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2014>
- RACGP 2014-2015** General practice management of type 2 diabetes 2014-2015, 8.3 Glucose-lowering agents. [dostęp 30.09.14] <<http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/diabetes/8-managing-glycaemia/83-glucose-lowering-agents/>>
- Rauch 2012** Rauch, T., U. Graefe-Mody, et al. (2012). Linagliptin Increases Incretin Levels, Lowers Glucagon, and Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy* 3(1): 1-14.
- Raz 2008** Raz, I., et al. (2008). Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 24(2): 537-550
Musch, A. (2008). Diabetes mellitus type 2: Combination with sitagliptin in moderately severe disease. *Krankenhauspharmazie* 29(10): 461-464
- Richard 2011** Richard, K. R., et al. (2011). Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A review. *Clinical Therapeutics* 33(11): 1609-1629.
- Rosenstock 2012** Rosenstock, J., et al. (2012). Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 35(6): 1232-1238
Nicolle, L. E., et al. (2012). Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, on bacteriuria and urinary tract infection in subjects with type 2 diabetes enrolled in a 12-week, phase 2 study. *Current Medical Research and Opinion* 28(7): 1167-1171
Nyirjesy, P., et al. (2012). Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Current Medical Research and Opinion* 28(7): 1173-1178
- Ross 2012** Ross, S. A., E. Rafeiro, et al. (2012). Efficacy and Safety of Linagliptin 2.5mg Twice Daily Versus 5mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Current Medical Research and Opinion* 28(9): 1465-1474.
- Russell-Jones 2009** Russell-Jones, D., et al. (2009) 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* 52, 2046-2055
- Scott 2008** Scott, R., et al. (2008). Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10(10): 959-969
- SIGN 2010** Management of diabetes. A national clinical guideline. SIGN 2010. [dostęp 30.09.14] <<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>>
- Singh-Franco 2012** Singh-Franco, D., et al. (2012). The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14(8): 694-708.
- SMC 2013** linagliptin (Trajenta) Advice Scottish Medicines Consortium . [dostęp 1.10.2014] <http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/850_13_linagliptin_Trajenta/linagliptin_Trajenta.>
- Taskinen 2011** Taskinen, M., J. Rosenstock, et al. (2011). Safety and Efficacy of Linagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13(1): 65-74.
- Thrasher 2012** Thrasher, J., K. Daniels, et al. (2012). Black/African American Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Study Design and Baseline Patient Characteristics from a Randomized Clinical Trial of Linagliptin. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 13(17): 2443-2452.
Thrasher J, Daniels K, Patel S, Whetteckey J, Woerle HJ. Efficacy and Safety of Linagliptin in Black/African American Patients with Type 2 Diabetes: A 6 Month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Endocr Pract.* 2013 Dec 10:1-33. [Epub ahead of print]
- Tigbe 2013** Tigbe WW., Briggs AH., Lean ME. A patient-centred approach to estimate total annual healthcare cost by body mass index in the UK Counterweight programme. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Aug;37(8):1135-9.

- TULIP (Blicklé 2009)** Blickle, J. F., et al. (2009). Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 11(4): 379-386
- van Hateren 2013** Kornelis JJ van Hateren, Nanne Kleefstra, Henk J Bilo, Preregistration of study design and non-inferiority margin, *The Lancet* - 12 January 2013 (Vol. 381, Issue 9861, Page 115)
- Wu 2013** Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jan;16(1):30-7. doi: 10.1111/dom.12174. Epub 2013 Jul 16.
- Yang 2011** Yang, W., et al. (2011). Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice* 94(2): 217-224
- Yang 2012** Yang, W., et al. (2012). The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycaemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes* 4(3): 227-237
- Yki-Järvinen 2013** Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-García S, Pinnett S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S, Woerle HJ. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a \geq 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care.* 2013 Dec;36(12):3875-81. doi: 10.2337/dc12-2718. Epub 2013 Sep 23.

13.2. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w cukrzycy typu 2

Tabela 51. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu cukrzyca typu 2 na podstawie obwieszczenia MZ z dnia z dnia 22 października 2014 r. [PLN]

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
1	Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glikozydazy - akarboza	5,21	7,57	7,2	Cukrzyca	30%	2,53	
2		Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423		10,23	14,39	14,39			4,32	
3		Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518		13,5	17,83	14,39			7,76	
4		Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419		10,97	13,63	7,2			8,59	
5		Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541		32,94	39,31	21,59			24,2	
6	Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	10,91	13,12	5,49		ryczałt	10,83	
7		Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093		14,31	17,4	8,23			12,37	
8		Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017		22,68	26,18	8,23			21,15	
9		Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746		21,55	25	8,23			19,97	
10		Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127		14,36	17,45	8,23			12,42	
11		Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990647224		14,53	17,63	8,23			12,6	
12		Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231		21,79	26,2	12,35			18,65	
13		Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100		14,53	17,63	8,23			12,6	
14		Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131		29,05	34,49	16,46			24,43	
15		Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340		14,36	17,45	8,23			12,42	
16	Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817	4,61	6,09	4,12	5,17				
17		Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916	8,08	10,85	8,23	5,82				

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
18		Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012		13,74	17,74	12,35				10,19
19		Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111		11,88	16,46	16,46				6,4
20		Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997070414		12,96	17,6	16,46				7,54
21		Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893		13,93	18,62	16,46				8,56
22		Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909		10,15	13,97	12,35				6,42
23		Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947		6,75	9,45	8,23				4,42
24		Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954		3,35	4,77	4,12				3,85
25		Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715		3,35	4,77	4,12				3,85
26		Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814		6,75	9,45	8,23				4,42
27		Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913		10,15	13,97	12,35				6,42
28		Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019		13,93	18,62	16,46				8,56
29		Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082		4,32	5,79	4,12				4,87
30		Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105		7,56	10,31	8,23				5,28
31		Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129		9,94	13,75	12,35				6,2
32		Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143		13,82	18,51	16,46				8,45
33		Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615		3,89	5,33	4,12				4,41
34		Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516		7,86	10,62	8,23				5,59
35		Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417		11,56	15,45	12,35				7,9
36		Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318		13,82	18,51	16,46				8,45
37		Glidamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536		3,56	4,99	4,12				4,07
38		Glidamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543		6,91	9,63	8,23				4,6
39		Glidamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550		11,34	15,22	12,35				7,67
40		Glidamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567		13,93	18,62	16,46				8,56

w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
41		GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453		3,24	4,65	4,12				3,73
42		GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521		6,75	9,45	8,23				4,42
43		GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078		10,31	14,14	12,35				6,59
44		GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146		13,93	18,62	16,46				8,56
45		GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207		21,6	27,92	24,69				12,83
46		Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566		2,16	3,52	3,52				3,2
47		Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501		2,97	5,49	5,49				3,2
48		Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570		4,32	7,85	7,85				4,8
49		Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648		5,94	10,23	10,23				6,4
50		Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179		3,49	4,91	4,12				3,99
51		Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186		5,7	8,36	8,23				3,33
52		Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193		7,68	11,37	11,37				4,8
53		Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209		12,95	17,59	16,46				7,53
54		Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903		3,13	4,54	4,12				3,62
55		Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927		6,42	9,11	8,23				4,08
56		Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934		9,61	13,4	12,35				5,85
57		Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941		12,84	17,47	16,46				7,41
58		Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553		3,46	4,88	4,12				3,96
59		Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577		6,91	9,63	8,23				4,6
60		Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591		10,37	14,2	12,35				6,65
61		Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614		13,82	18,51	16,46				8,45
62		Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348		3,13	4,54	4,12				3,62
63		Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355		5,78	8,44	8,23				3,41
64		Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362		7,78	11,47	11,47				4,8

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
65		Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379		20,81	27,09	24,69				12
66		Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196		10,8	15,33	15,33				6,4
67	Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712		5,4	6,92	4,12				6
68	Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990693313	85.0, Hormony trzustki - glukagon	51,82	64,35	64,35				3,2
69		Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613		85,68	102,71	97,68				9,03
70		Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323		89,68	106,92	97,68				13,24
71		Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124		90,94	108,24	97,68				14,56
72	Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348121	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	108,24	97,68				14,56
73		Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921		80,46	97,23	97,23				4
74		Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027		80,46	97,23	97,23				4
75		Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126		80,46	97,23	97,23				4
76		Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324		80,46	97,23	97,23				4

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
77	Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920		84,55	101,53	97,68				7,85
78		Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715		85,68	102,71	97,68				9,03
79	Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915		117,77	136,41	97,68				42,73
80		NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981		117,77	136,41	97,68				42,73
81		NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814		117,77	136,41	97,68				42,73
82	Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990008483		72,1	85,87	65,12				23,95
83		Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575		108,15	126,31	97,68				32,63
84		Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197		108,15	126,31	97,68				32,63
85	Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014		53,95	66,81	65,12				4,89
86		Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113		80,89	97,68	97,68				4
87		Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311		80,89	97,68	97,68				4
88		Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519		80,89	97,68	97,68				4

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestacyjnych	Pozarejestacyjnych		
89		Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314		53,95	66,81	65,12				4,89
90		Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413		80,89	97,68	97,68				4
91		Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017		53,95	66,81	65,12				4,89
92		Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116		80,89	97,68	97,68				4
93		Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014		82,78	99,67	97,68				5,99
94		Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717		82,78	99,67	97,68				5,99
95		Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011		82,78	99,67	97,68				5,99
96		Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwaczy, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448		80,46	97,23	97,23				4
97		Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczy, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585		80,46	97,23	97,23				4

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
98		Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363		80,46	97,23	97,23				4
99		Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525		80,46	97,23	97,23				4
100		Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822		80,46	97,23	97,23				4
101	Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923		85,88	102,92	97,68				9,24
102		Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019		85,68	102,71	97,68				9,03
103	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010		115,35	133,87	97,68				40,19
104	Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614		115,35	133,87	97,68				40,19
105	Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422		115,35	133,87	97,68				40,19
106	Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	2,86	4,2	4,19				3,21
107		Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386		5,72	8,3	8,3				3,2
108		Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393		4,47	6,72	6,72				3,2
109		Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409		9,72	13,75	13,75				3,2

w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
110		Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423		5,5	8,08	8,08				3,2
111		Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430		11,44	15,91	15,91				3,2
112		Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141		5,72	8,3	8,3				3,2
113		Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172		8,42	12,05	12,05				3,2
114		Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257		7,99	11,93	11,93				3,2
115		Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271		12,96	18,17	18,17				4,08
116		Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943		3,4	4,77	4,19				3,78
117		Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950		6,8	9,44	8,39				4,25
118		Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	5909990078967		8,58	12,21	12,21				3,2
119		Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974		5,78	8,37	8,37				3,2
120		Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981		11,88	16,37	16,37		TAK, patrz *		3,2
121		Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5909990078998		17,15	23,11	23,11				4,8
122		Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001		4,75	7,02	7,02				3,2
123		Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025		9,5	13,52	13,52		TAK, patrz *		3,2
124		Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	5909990079032		14,58	19,87	19,87				4,08
125		Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990789306		9,64	13,66	13,66				3,2
126		Glucophage 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248		5,99	8,59	8,39				3,4
127		Glucophage 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990789276		4,03	5,43	4,19				4,44
128		Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990789290		5,8	8,12	7,13		TAK, patrz *		4,19
129		Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429		13,26	15,72	6,29				12,63
130		Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	5909990213436		25,59	30,07	12,58				20,69

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
131		Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751		9,15	10,81	4,19				9,82
132		Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990624768		17,05	20,2	8,39				15,01
133		Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461		34,11	39,72	16,78				26,14
134		Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598		5,4	7,97	7,97				3,2
135		Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909991033019		3,02	4,38	4,19				3,39
136		Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909991032913		4	6,23	6,23				3,2
137		Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056		5,72	8,3	8,3				3,2
138		Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181		11,44	15,91	15,91				3,2
139		Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316		3,43	4,8	4,19		TAK, patrz *		3,81
140		Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253		5,72	8,3	8,3				3,2
141		Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718		5,29	7,58	7,13		TAK, patrz *		3,65
142		Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260		9,72	13,75	13,75				3,2
143		Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112		7,88	9,47	4,19		TAK, patrz *		8,48
144		Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990933167		15,66	18,74	8,39				13,55
145		Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 tabl.	5909990933174		23,49	27,86	12,58				18,48
146		Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474		2,27	3,58	3,58		TAK, patrz *		3,2

Trajenta (linagliptyna)

AOTM-OT-4350-34/2014

w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
147		Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726		3,35	5,55	5,55				3,2
148		Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894		4,27	6,78	6,78				3,2
149		Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018		2,81	4,15	4,15				3,2
150		Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019		4,75	7,02	7,02				3,2
151		Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115		2,81	4,15	4,15				3,2
152		Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984		5,71	8,3	8,3				3,2
153		Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991		11,43	15,9	15,9				3,2
154		Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004		17,14	23,1	23,1				4,8
155		Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028		22,85	30,09	30,09				6,4
156		Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331		8,58	12,21	12,21				3,2
157		Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990457212		3,24	4,6	4,19		TAK, patrz *		3,61
158		Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	5909990457229		5,71	8,3	8,3				3,2
159		Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990457236		11,44	15,91	15,91				3,2
160		Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	4013054024348		14,58	19,87	19,87				4,08
161		Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990457311		4,86	7,13	7,13		TAK, patrz *		3,2
162		Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328		9,72	13,75	13,75				3,2
163		Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335		19,44	25,97	25,97				5,44

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
164	Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	219,91	249,02	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)		30%	79,17
165	Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555		213,84	242,64	242,64	Cukrzyca typu I u dorosłych,			72,79

	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	Wysokość limitu	Zakres wskazań objętych refundacją		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
									Rejestracyjnych	Pozarejestracyjnych		
166		Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717		213,84	242,64	242,64	<p>młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)</p>			72,79

* Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników

13.3. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności

Tabela 52 Wyniki badań terapii dwulekowej wykorzystane w analizach pośrednich, dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Technologia oceniana	Komparator				OR (95% CI)	RD (95% CI)
LIN+ MET vs placebo+ MET								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Taskinen 2011 ¹	145/513 (28,3)	20/175 (11,4)	3,05 (1,85; 5,05)	0,17 (0,11; 0,23)	5,94 (4,4; 9,3)	3,37 (2,07; 5,48)	0,16 (0,11; 0,21)
	Forst 2010 ²	9/62 (14,5)	1/70 (1,4)	11,72 (1,44; 95,38)	0,13 (0,04; 0,22)	7,64 (4,5; 25,7)		
	Taskinen 2011 ³	127/485 (26,2)	15/163 (9,2)	3,50 (1,98; 6,18)	0,17 (0,11; 0,23)	5,89 (4,4; 9,0)	-	-
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%	Taskinen 2011 ¹	55/513 (10,7)	6/175 (3,4)	3,38 (1,43; 8,00)	0,07 (0,03; 0,11)	13,71 (9,0; 28,6)	3,51 (1,53; 8,05)	0,06 (0,03; 0,10)
	Forst 2010 ²	2/62 (3,2)	0/70 (0) ^a	5,83 (0,27; 123,74)	0,03 (-0,02; 0,08)	31,00 (N.A.; N.A.)		
	Taskinen 2011 ^{3b}	53/511 (10,4)	4/171 (2,3)	4,83 (1,72; 13,56)	0,08 (0,05; 0,12)	12,45 (8,7; 22,0)	-	-
odsetek pacjentów ze zmianą HbA _{1c} ≥0,5%	Ross 2012	132/221 (59,7)	7/43 (16,3)	7,63 (3,25; 17,90)	0,43 (0,31; 0,56)	2,30 (1,8; 3,3)	4,73 (2,30; 9,74)	0,35 (0,20; 0,50)
	Taskinen 2011	255/513 (49,7)	38/175 (21,7)	3,56 (2,39; 5,31)	0,28 (0,21; 0,35)	3,57 (2,8; 4,9)		
	Forst 2010 ⁴	17/62 (27,4)	5/70 (7,1)	4,91 (1,69; 14,28)	0,20 (0,08; 0,33)	4,93 (3,0; 13,1)	-	-
SAKSA+ MET vs placebo+ MET								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Yang 2011	128/275 (46,5)	85/279 (30,5)	1,99 (1,40; 2,81)	0,16 (0,08; 0,24)	6,22 (4,2; 12,4)	2,45 (1,73; 3,49)	0,20 (0,15; 0,25)
	DeFronzo 2009	81/186 (43,5)	29/175 (16,6)	3,88 (2,37; 6,36)	0,27 (0,18; 0,36)	3,71 (2,8; 5,6)		
	Jadzinsky 2009	185/307 (60,3)	2,17 (1,58; 3,00)	2,17 (1,58; 3,00)	0,19 (0,11; 0,27)	5,21 (3,7; 8,7)		
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%	Jadzinsky 2009	139/307 (45,3)	91/314 (29)	2,03 (1,46; 2,82)	0,16 (0,09; 0,24)	6,14 (4,2; 11,4)	-	-
SITA+ MET vs placebo+ MET								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Rosenstock 2012	42/65 (64,6)	22/65 (33,8)	3,57 (1,73; 7,35)	0,31 (0,14; 0,47)	3,25 (2,1; 6,9)	3,82 (2,96; 4,93)	0,25 (0,21; 0,29)
	Yang 2012	60/191 (31,4)	16/194 (8,2)	5,10 (2,81; 9,25)	0,23 (0,16; 0,31)	4,32 (3,2; 6,4)		
	Raz 2008	21/95 (22,1)	3/92 (3,3)	8,42 (2,42; 29,34)	0,19 (0,10; 0,28)	5,31 (3,6; 10,3)		
	Scott 2008	50/91 (54,9)	33/88 (37,5)	2,03 (1,12; 3,69)	0,17 (0,03; 0,32)	5,73 (3,1; 32,6)		
	Charbonnel 2006	213/453 (47)	41/224 (18,3)	3,96 (2,69; 5,83)	0,29 (0,22; 0,36)	3,48 (2,8; 4,6)		
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%	Rosenstock 2012	29/65 (44,6)	9/65 (13,8)	5,01 (2,13; 11,81)	0,31 (0,16; 0,45)	3,25 (2,2; 6,2)	5,20 (2,79; 9,71)	0,20 (0,00; 0,40)
	Yang 2012	28/191 (14,7)	6/194 (3,1)	5,38 (2,17; 13,32)	0,12 (0,06; 0,17)	8,65 (5,8; 16,7)		
WILDA+ MET vs placebo+ MET								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Pan 2012	73/136 (53,7)	48/138 (34,8)	2,17 (1,34; 3,53)	0,19 (0,07; 0,30)	5,29 (3,3; 13,6)	2,36 (1,79; 3,12)	0,21 (0,14; 0,28)
	Bosi 2009	185/283 (65,4)	123/283 (43,5)	2,46 (1,75; 3,45)	0,22 (0,14; 0,30)	4,56 (3,3; 7,2)		

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Technologia oceniana	Komparator				OR (95% CI)	RD (95% CI)
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%	Pan 2012	43/145 (29,7)	29/144 (20,1)	1,67 (0,97; 2,87)	0,10 (0,00; 0,19)	10,51 (N.A; N.A.)	2,20 (1,64; 2,95)	0,16 (0,05; 0,26)
	Bosi 2009	134/283 (47,3)	76/285 (26,7)	2,47 (1,74; 3,51)	0,21 (0,13; 0,28)	4,83 (3,5; 7,7)		
odsetek pacjentów ze zmianą HbA _{1c} ≥0,5%	Pan 2012	110/145 (75,9)	76/144 (52,8)	2,81 (1,70; 4,64)	0,23 (0,12; 0,34)	4,33 (3,0; 8,1)	-	-
	Bosi 2009 ⁴	231/285 (81,1)	175/285 (61,4)	2,69 (1,84; 3,93)	0,20 (0,12; 0,27)	5,09 (3,7; 8,1)		
	Bosi 2009 ⁵	244/285 (85,6)	205/285 (71,9)	2,32 (1,53; 3,53)	0,14 (0,07; 0,20)	7,31 (4,9; 14,2)		

a. w publikacji wymieniono odsetki pacjentów z poziomem HbA_{1c} ≤6,5% , wśród przyjmujących linagliptynę, założono że w grupie placebo odsetek ten jest równy 0

1. populacja FAS

2. populacja FAS LOCF

3. populacja FAS, pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%

3b. populacja FAS, pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} ≥6,5%

4. zmiana o co najmniej 1%

5. zmiana o co najmniej 0,7%

Tabela 53 Wyniki badań terapii dwulekowej wykorzystane w analizach pośrednich, ciągle punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [% lub mmol/l]	Metaanaliza MD (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator		
LIN+ MET vs placebo+ MET					
zmiana HbA _{1c}	Ross 2012	-0,52 (0,74)	0,28 (0,72)	-0,8 (-1,04; -0,56)	-0,69 (-0,80; -0,58)
	Taskinen 2011	-0,49 (0,91)	0,15 (0,79)	-0,64 (-0,79; -0,49)	
	Forst 2010	-0,48 (0,87)	0,25 (0,84)	-0,73 (-1,02; -0,44)	
zmiana 2hPPG	Taskinen 2011	-2,7 (3,53)	1 (3,21)	-3,7 (-5,37; -2,03)	-
zmiana FPG	Ross 2012	-1,18 (1,54)	-0,19 (1,47)	-0,99 (-1,5; -0,47)	-1,15 (-1,47; -0,83)
	Taskinen 2011	-0,6 (2,22)	0,6 (2,52)	-1,2 (-1,61; -0,79)	
	Forst 2010	-1,22 (5,51)	0,7 (1,76)	-1,92 (-3,28; -0,56)	
zmiana HOMA IR	Taskinen 2011 ¹	-1 (3,59)	-1 (2,97)	0 (-0,78; 0,78)	-0,66 (-2,35; 1,04)
	Forst 2010 ²	-1,3 (5,1)	0,5 (4,1)	-1,8 (-3,76; 0,16)	
zmiana HOMA β	Taskinen 2011 ¹	1,2 (70,09)	-10,7 (68,31)	11,9 (-3,85; 27,65)	11,19 (0,76; 21,61)
	Forst 2010 ²	8,1 (34,5)	-2,5 (31,5)	10,6 (-3,44; 24,64)	
SAKSA+ MET vs placebo+ MET					
zmiana HbA _{1c}	Yang 2011	-0,78 (0,85)	-0,37 (0,84)	-0,42 (-0,56; -0,28)	-0,58 (-0,82; -0,34)
	DeFronzo 2009	-0,69 (0,95)	0,13 (0,93)	-0,82 (-1,01; -0,63)	
	Jadzinsky 2009	-2,53 (1,22)	-1,99 (1,22)	-0,54 (-0,73; -0,35)	
zmiana 2hPPG	DeFronzo 2009	-3,2 (3,9)	-1,0 (3,9)	-2,23 (-3,13; -1,34)	-
zmiana FPG	Yang 2011	-1,14 (1,9)	-0,58 (1,91)	-0,56 (-0,88; -0,24)	-0,84 (-1,27; -0,41)
	DeFronzo 2009	-1,2 (1,9)	0,1 (1,9)	-1,30 (-1,69; -0,91)	
	Jadzinsky 2009	-3,3 (2,3)	-2,6 (2,3)	-0,70 (-1,06; -0,34)	
zmiana HOMA IR	Jadzinsky 2009	-0,75 (1,5)	-0,63 (1,5)	-0,12 (-0,36; 0,12)	-
zmiana HOMA β	Yang 2011	11,6 (29,41)	5 (28,63)	6,6 (1,44; 11,76)	9,54 (6,29; 12,79)
	DeFronzo 2009	17,6 (28,98)	4,9 (28,99)	12,7 (6,59; 18,81)	
	Jadzinsky 2009	33 (35,92)	22,6 (35,91)	10,4 (4,66; 16,14)	
SITA+ MET vs placebo+ MET					
zmiana HbA _{1c}	Lavalle-González 2013	-0,82 (0,75)	-0,17 (0,81)	-0,66 (-0,8; -0,52)	-0,66 (-0,74; -0,58)
	Bergental 2012	-0,89 (0,8)	-0,1 (7,59)	-0,79 (-1,92; 0,34)	
	Rosenstock 2012	-0,74 (0,62)	-0,22 (0,7)	-0,52 (-0,75; -0,29)	
	Yang 2012	-1 (1,11)	-0,1 (1,11)	-0,9 (-1,12; -0,68)	

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI)	Metaanaliza MD
	Raz 2008	-1 (1,46)	0 (1,25)	-1 (-1,39; -0,61)	
	Scott 2008	-0,73 (0,67)	-0,22 (0,66)	-0,51 (-0,7; -0,32)	
	Charbonnel 2006	-0,67 (1,06)	-0,02 (0,9)	-0,65 (-0,81; -0,49)	
	Derosa 2012a ³	-1,4 (-)	-0,7 (-)	-	
zmiana 2hPPG	Lavalle González 2013	-2,7 (3,44)	-0,6 (3,41)	-2,1 (-2,81; -1,39)	-2,19 (-2,53; -1,85)
	Yang 2012	-2,4 (3,03)	-0,6 (2,94)	-1,8 (-2,44; -1,16)	
	Raz 2008	-3,8 (3,64)	-0,8 (3,7)	-3,0 (-4,16; -1,84)	
	Scott 2008	-2,0 (2,75)	-0,3 (2,76)	-1,70 (-2,56; -0,84)	
	Charbonnel 2006	-3,4 (4,52)	-0,6 (3,78)	-2,8 (-3,51; -2,09)	
	Derosa 2012a ³	-2,17 (-)	-1,39 (-)	-	
zmiana FPG	Lavalle González 2013	-1,1 (0,1)	0,1 (0,1)	-1,2 (-1,22; -1,18)	-1,20 (-1,22; -1,18)
	Bergenstal 2012	-1,35 (1,86)	-0,07 (1,9)	-1,28 (-1,76; -0,8)	
	Rosenstock 2012	-0,7 (1,77)	0,2 (1,58)	-0,9 (-1,49; -0,31)	
	Yang 2012	-1,1 (2,49)	0 (2,51)	-1,1 (-1,6; -0,6)	
	Raz 2008	-1,6 (2,55)	-0,2 (2,49)	-1,4 (-2,12; -0,68)	
	Scott 2008	-0,65 (1,86)	0,34 (1,86)	-0,99 (-1,53; -0,45)	
	Charbonnel 2006	-0,9 (2,77)	0,5 (2,25)	-1,4 (-1,82; -0,98)	
	Derosa 2012a ³	-1,78 (-)	-1,17 (-)	-	
zmiana HOMA IR	Yang 2012	-0,1 (2,37)	-0,1 (2,56)	0 (-0,53; 0,53)	-0,09 (-0,47; 0,30)
	Raz 2008	-0,3 (3,1)	-0,6 (3,06)	0,3 (-0,73; 1,33)	
	Scott 2008	-0,5 (2,91)	0,3 (3,14)	-0,8 (-1,76; 0,16)	
	Charbonnel 2006	0 (6,34)	0 (5,04)	0 (-1,01; 1,01)	
	Derosa 2012a ³	-1,81 (-)	-1,29 (-)	-	
zmiana HOMA β	Bergenstal 2012	10,3 (41,64)	-3,2 (40,98)	13,5 (2,99; 24,01)	11,46 (7,42; 15,50)
	Rosenstock 2012	10 (37,08)	2 (14,56)	8,0 (-2,7; 18,7)	
	Yang 2012	6,3 (39,31)	1,7 (39,19)	4,6 (-3,77; 12,97)	
	Raz 2008	17 (24,77)	2,5 (24,27)	14,5 (6,32; 22,68)	
	Scott 2008	9,4 (44,16)	6,9 (44,02)	16,3 (2,37; 30,23)	
	Charbonnel 2006	19,5 (69,31)	3,5 (59,64)	16,0 (4,74; 27,26)	
	Derosa 2012a ³	42,7 (-)	22,5 (-)	-	
WILDA+ MET vs placebo+ MET					
zmiana HbA _{1c}	Derosa 2012b ³	-1,2 (3,16)	-0,8 (2,08)	-0,4 (-1,23; 0,43)	-0,63 (-0,97; -0,28)

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		WMD	Metaanaliza MD
				(95% CI)	
	Pan 2012	-1,05 (0,96)	-0,54 (0,96)	-0,51 (-0,73; -0,29)	
	Bosi 2009	-1,8 (1,01)	-1,4 (1,01)	-0,4 (-0,57; -0,23)	
	Bosi 2007	-0,9 (1,2)	0,2 (1,14)	-1,1 (-1,38; -0,82)	
zmiana 2hPPG	Derosa 2012b ³	-2,50 (6,58)	-1,72 (4,47)	-0,78 (-2,52; 0,97)	-1,69 (-2,42; -0,97)
	Pan 2012	-2,37 (4,7)	-0,84 (4,8)	-1,53 (-2,62; -0,44)	
	Bosi 2007 ⁴	-	-	-2,3 (-3,48; -1,12)	
zmiana FPG	Derosa 2012b ³	-1,94 (5,12)	-1,22 (3,17)	-0,72 (-2,04; 0,59)	-0,96 (-1,43; -0,48)
	Pan 2012	-0,95 (-)	-0,26 (-)	-0,69 (-1,1; -0,28)	
	Bosi 2009	-2,63 (2,19)	-1,92 (2,19)	-0,71 (-1,07; -0,35)	
	Bosi 2007	-	0,7 (2,28)	-1,7 (-2,29; -1,11)	
zmiana HOMA IR	Derosa 2012b	-2,27 (5,98)	-1,27 (3,3)	-1 (-2,5; 0,5)	-
zmiana HOMA β	Derosa 2012b	42,7	24,8	17,9 (-10,6; 46,4)	-

1. populacja FAS LOCF

2. populacja per protocol

3. horyzont obserwacji 52 tyg.

4. w publikacji podana średnia zmiana oraz SE

Tabela 54 Wyniki badań terapii trójlekowej wykorzystane w analizach pośrednich, dychotomiczne punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Technologia oceniana	Komparator				OR (95% CI)	RD (95% CI)
LIN+ MET+SU vs placebo+ MET+SU								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Owens 2011 ²	217/742 (29,2)	20/247 (8,1)	4,69 (2,89; 7,61)	0,21 (0,16; 0,26)	4,73 (3,9; 6,1)	-	-
	Owens 2011 ¹	243/778 (31,2)	24/262 (9,2)	4,50 (2,88; 7,04)	0,22 (0,17; 0,27)	4,53 (3,7; 5,8)		
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%	Owens 2011 ²	102/777 (13,1)	11/262 (4,2)	3,45 (1,82; 6,53)	0,09 (0,06; 0,12)	11,20 (8,1; 18,1)	-	-
	Owens 2011 ¹	102/778 (13,1)	11/262 (4,2)	3,44 (1,82; 6,52)	0,09 (0,06; 0,12)	11,22 (8,1; 18,1)		
odsetek pacjentów ze zmianą HbA _{1c} ≥0,5%	Owens 2011	453/778 (58,2)	79/262 (30,2)	3,23 (2,39; 4,36)	0,28 (0,22; 0,35)	3,56 (2,9; 4,6)	-	-
SAKSA+ MET+SU vs placebo+ MET+SU								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Moses 2013	39/127 (30,7)	12/128 (9,4)	4,28 (2,12; 8,66)	0,21 (0,12; 0,31)	4,69 (3,2; 8,4)	-	-
SITA+ MET+SU vs placebo+ MET+SU								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Hermansen 2007	26/115 (22,6)	1/105 (1)	30,38 (4,04; 228,41)	0,22 (0,14; 0,30)	4,62 (3,4; 7,3)	-	-
WILDA+ MET+SU vs placebo+ MET+SU								
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <7%	Lukashevich 2013	45/158 (28,5)	9/160 (5,6)	6,68 (3,14; 14,23)	0,23 (0,15; 0,31)	4,38 (3,3; 6,7)	-	-
	Lukashevich 2013 ³	17/44 (38,6)	5/36 (13,9)	3,90 (1,27; 12,00)	0,25 (0,06; 0,43)	4,04 (2,3; 15,5)	-	-
odsetek pacjentów z HbA _{1c} <6,5%	Lukashevich 2013	21/158 (13,3)	2/160 (1,3)	12,11 (2,79; 52,58)	0,12 (0,06; 0,18)	8,30 (5,7; 15,4)	-	-

1. populacja FAS
2. populacja FAS, pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%
3. pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} ≥8,5%

Tabela 55 Wyniki badań terapii trójlekowej wykorzystane w analizach pośrednich, ciągle punkty końcowe

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [% lub *mmol/mol]	Metaanaliza MD (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator		
LIN+ MET+SU vs placebo+ MET+SU					
zmiana HbA _{1c}	Owens 2011	-0,72 (0,84)	-0,1 (0,81)	-0,62 (-0,74; -0,5)	-
zmiana FPG		-0,3 (2,72)	0,4 (1,57)	-0,7 (-1,06; -0,34)	-
zmiana HOMA IR		-0,06 (-)	-0,74 (-)	0,7 (0,12; 1,28)	-
zmiana HOMA β		7,8	-9,1	16,9 (16,38; 17,42)	-

Punkt końcowy	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI)	Metaanaliza MD
SAKSA+ MET+SU vs placebo+ MET+SU					
zmiana HbA _{1c}	Moses 2013	-0,74 (-)	-0,08 (-)	-0,66 (-0,86; -0,46)	-
zmiana 2hPPG		-0,65 (-)	0,28 (-)	-0,93 (-1,77; -0,09)	-
zmiana FPG		-0,29	0,15	-0,44 (-0,94; 0,06)	-
SITA+ MET+SU vs placebo+ MET+SU					
zmiana HbA _{1c}	Makdissi 2012	-0,7 (-)	0,1 (-)	-0,8 (-1,55; -0,05)	-0,88 (-1,09; -0,68)
	Hermansen 2007	-0,59 (0,86)	0,3 (0,84)	-0,89 (-1,11; -0,67)	
zmiana 2hPPG	Hermansen 2007	-1,2 (2,96)	0,9 (2,97)	-2,06 (-3,48; -0,64)	-
zmiana FPG	Makdissi 2012	-0,4 (-)	0,1 (-)	-	-
	Hermansen 2007	-0,4 (2,32)	0,7 (2,29)	-1,15 (-1,76; -0,54)	
WILDA+ MET+SU vs placebo+ MET+SU					
zmiana HbA _{1c}	Lukashevich 2013	-1,01 (-)	-0,25 (-)	-0,76 (-1,21; -0,31)	-
zmiana FPG		-1,11 (-)	0,02 (-)	-1,13 (-1,8; -0,46)	-

13.4. Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Tabela 56. Linagliptyna vs placebo

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza			
		LIN	placebo				OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Odsetek zgonów										
Monoterapia	Barnett 2012	1/151 (0,7)	0/76 (0)	1,52 (0,06; 37,88)	0,01 (-0,02;0,03)	NNH 151,00 (N.A.; N.A.)	1,52 (0,06; 37,88)	1,02 (0,40;2,63)	0,01 (-0,02;0,03)	0,00 (-0,01;0,01)
Różne terapie skojarzone	McGill 2013	3/68 (4,4)	3/65 (4,6)	0,95 (0,19; 4,91)	0,00 (-0,07; 0,07)	491,11 (N.A.; N.A.)	0,98 (0,36;2,64)		0,00 (-0,01;0,01)	
	Yki-Järvinen 2013	5/631 (0,8)	5/630 (0,8)	1,00 (0,29; 3,47)	0,00 (-0,01; 0,01)	79506,00 (N.A.; N.A.)				
Zdarzenia niepożądane ogółem										
Monoterapia	Barnett 2012	61/151 (40,4)	37/76 (48,7)	0,71 (0,41; 1,24)	-0,08 (-0,22; 0,05)	12,07 (N.A.; N.A.)	0,85 (0,67; 1,09)	0,95 (0,84; 1,08)	-0,04 (-0,10; 0,02)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Del Prato 2011	176/336 (52,4)	98/167 (58,7)	0,77 (0,53; 1,13)	-0,06 (-0,15; 0,03)	15,87 (N.A.; N.A.)				
	Haak 2012	80/142 (56,3)	39/72 (54,2)	1,09 (0,62; 1,93)	0,02 (-0,12; 0,16)	NNH 46,05 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	89/159 (56)	45/80 (56,3)	0,99 (0,58; 1,70)	0,00 (-0,14; 0,13)	363,43 (N.A.; N.A.)				
Terapia dwulekowa	Forst 2010	32/66 (48,5)	33/71 (46,5)	1,08 (0,55; 2,12)	0,02 (-0,15; 0,19)	NNH 49,85 (N.A.; N.A.)	0,92 (0,70; 1,21)	0,95 (0,84; 1,08)	-0,02 (-0,09; 0,05)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	Ross 2012	78/224 (34,8)	17/44 (38,6)	0,85 (0,44; 1,65)	-0,04 (-0,19; 0,12)	26,21 (N.A.; N.A.)				
	Taskinen 2011	276/523 (52,8)	98/177 (55,4)	0,90 (0,64; 1,27)	-0,03* (-0,11; 0,06)	38,54 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	525/792 (66,3)	157/263 (59,7)	1,33 (1,00; 1,77)	0,07 (0,00; 0,13)	NNH 15,17 (N.A.; N.A.)	1,33 (1,00; 1,77)		0,07 (0,00; 0,13)	
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	123/162 (75,9)	60/79 (75,9)	1,00 (0,53; 1,87)	0,00 (-0,12; 0,11)	4266,00 (N.A.; N.A.)	0,87 (0,69; 1,09)	0,95 (0,84; 1,08)	-0,02 (-0,05; 0,02)	
	McGill 2013	64/68 (94,1)	60/65 (92,3)	1,33 (0,34; 5,20)	0,02 (-0,07; 0,10)	NNH 55,25 (N.A.; N.A.)				
	Thrasher 2012	62/106 (58,5)	74/120 (61,7)	0,88 (0,51; 1,49)	-0,03 (-0,16; 0,10)	31,49 (N.A.; N.A.)				
	Yki-Järvinen 2013	495/631 (78,4)	513/630 (81,4)	0,83 (0,63; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,01)	33,54 (N.A.; N.A.)				

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza			
		LIN	placebo				OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – dane z diagramów										
Monoterapia	Barnett 2012	1/151 (0,7)	0/76 (0)	1,52 (0,06; 37,88)	0,01 (-0,02; 0,03)	NNH 151,00 (N.A.; N.A.)	0,57 (0,27; 1,19)	0,88 (0,63; 1,22)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Del Prato 2011	5/336 (1,5)	4/167 (2,4)	0,62 (0,16; 2,32)	-0,01 (-0,04; 0,02)	110,24 (N.A.; N.A.)				
	Haak 2012	6/142 (4,2)	3/72 (4,2)	1,01 (0,25; 4,18)	0,00 (-0,06; 0,06)	NNH 1704,00 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	3/159 (1,9)	6/80 (7,5)	0,24 (0,06; 0,97)	-0,06 (-0,12; 0,01)	17,82 (N.A.; N.A.)				
Terapia dwulekowa	Forst 2010	3/66 (4,5)	1/71 (1,4)	3,33 (0,34; 32,87)	0,03 (-0,03; 0,09)	NNH 31,88 (N.A.; N.A.)	1,41 (0,49; 4,10)	0,88 (0,63; 1,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Ross 2012	3/224 (1,3)	0/44 (0)	1,41 (0,07; 27,71)	0,01 (-0,02; 0,05)	NNH 74,67 (N.A.; N.A.)				
	Taskinen 2011	9/523 (1,7)	3/177 (1,7)	1,02 (0,27; 3,79)	0,00 (-0,02; 0,02)	NNH 3857,13 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	23/792 (2,9)	5/263 (1,9)	1,54 (0,58; 4,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	NNH 99,71 (N.A.; N.A.)	1,54 (0,58; 4,10)	0,88 (0,63; 1,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	0,00 (-0,01; 0,01)
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	8/162 (4,9)	1/79 (1,3)	4,05 (0,50; 32,98)	0,04 (0,00; 0,08)	NNH 27,23 (N.A.; N.A.)	0,82 (0,53; 1,26)	0,88 (0,63; 1,22)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
	McGill 2013	8/68 (11,8)	11/65 (16,9)	0,65 (0,25; 1,75)	-0,05 (-0,17; 0,07)	19,39 (N.A.; N.A.)				
	Thrasher 2012	2/106 (1,9)	3/120 (2,5)	0,75 (0,12; 4,58)	-0,01 (-0,04; 0,03)	163,08 (N.A.; N.A.)				
	Yki-Järvinen 2013	25/631 (4)	33/630 (5,2)	0,75 (0,44; 1,27)	-0,01 (-0,04; 0,01)	78,36 (N.A.; N.A.)				
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych – dane z informacji o zdarzeniach niepożądanych										
Monoterapia	Barnett 2012	3/151 (2)	0/76 (0)	3,61 (0,18; 70,72)	0,02 (-0,01; 0,05)	NNH 50,33 (N.A.; N.A.)	0,49 (0,25; 0,98)	0,84 (0,61; 1,17)	-0,02 (-0,04; 0,00)	0,00 (-0,02; 0,01)
	Del Prato 2011	4/336 (1,2)	4/167 (2,4)	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,04; 0,01)	83,01 (N.A.; N.A.)				
	Haak 2012	6/142 (4,2)	5/72 (6,9)	0,59 (0,17; 2,01)	-0,03 (-0,09; 0,04)	36,78 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	3/159 (1,9)	7/80 (8,8)	0,20 (0,05; 0,80)	-0,07 (-0,13; 0,00)	14,57 (7,5; 312,5)				
Terapia dwulekowa	Forst 2010	3/66 (4,5)	2/71 (2,8)	1,64 (0,27; 10,16)	0,02 (-0,05; 0,08)	NNH 57,85 (N.A.; N.A.)	1,15 (0,42; 3,19)	0,84 (0,61; 1,17)	0,00 (-0,01; 0,02)	0,00 (-0,01; 0,01)

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza			
		LIN	placebo				OR (95% CI)		RD (95% CI)	
	Ross 2012	3/224 (1,3)	0/44 (0)	1,41 (0,07; 27,71)	0,01 (-0,02; 0,05)	NNH 74,67 (N.A.; N.A.)				
	Taskinen 2011	8/523 (1,5)	3/177 (1,7)	0,90 (0,24; 3,43)	0,00 (-0,02; 0,02)	605,04 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	23/792 (2,9)	5/263 (1,9)	1,54 (0,58; 4,10)	0,01 (-0,01; 0,03)	NNH 99,71 (N.A.; N.A.)	1,54 (0,58; 4,10)		0,01 (-0,01; 0,03)	
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	8/162 (4,9)	1/79 (1,3)	4,05 (0,50; 32,98)	0,04 (0,00; 0,08)	NNH 27,23 (N.A.; N.A.)	0,85 (0,54; 1,33)		-0,01 (-0,03; 0,01)	
	McGill 2013	9/68 (13,2)	11/65 (16,9)	0,75 (0,29; 1,95)	-0,04 (-0,16; 0,08)	27,12 (N.A.; N.A.)				
	Thrasher 2012	2/106 (1,9)	3/120 (2,5)	0,75 (0,12; 4,58)	-0,01 (-0,04; 0,03)	163,08 (N.A.; N.A.)				
	Yki-Järvinen 2013	21/631 (3,3)	28/630 (4,4)	0,74 (0,42; 1,32)	-0,01 (-0,03; 0,01)	89,57 (N.A.; N.A.)				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Monoterapia	Barnett 2012	1/151 (0,7)	1/76 (1,3)	0,50 (0,03; 8,11)	-0,01 (-0,04; 0,02)	153,01 (N.A.; N.A.)	1,19 (0,52; 2,75)		0,00 (-0,01; 0,02)	
	Del Prato 2011	14/336 (4,2)	5/167 (3)	1,41 (0,50; 3,98)	0,01 (-0,02; 0,05)	NNH 85,28 (N.A.; N.A.)				
	Haak 2012	3/142 (2,1)	1/72 (1,4)	1,53 (0,16; 15,00)	0,01 (-0,03; 0,04)	NNH 138,16 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	1/159 (0,6)	1/80 (1,3)	0,50 (0,03; 8,10)	-0,01 (-0,03; 0,02)	161,01 (N.A.; N.A.)				
Terapia dwulekowa	Forst 2010	1/66 (1,5)	1/71 (1,4)	1,08 (0,07; 17,57)	0,00 (-0,04; 0,04)	NNH 937,20 (N.A.; N.A.)	1,56 (0,60; 4,05)	1,05 (0,82; 1,33)	0,01 (-0,01; 0,03)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Ross 2012	5/224 (2,2)	0/44 (0)	2,23 (0,12; 41,06)	0,02 (-0,01; 0,06)	NNH 44,80 (N.A.; N.A.)				
	Taskinen 2011	18/523 (3,4)	4/177 (2,3)	1,54 (0,51; 4,62)	0,01 (-0,02; 0,04)	NNH 84,62 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	25/792 (3,2)	10/263 (3,8)	0,82 (0,39; 1,74)	-0,01 (-0,03; 0,02)	154,87 (N.A.; N.A.)	0,82 (0,39; 1,74)		-0,01 (-0,03; 0,02)	
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	14/162 (8,6)	5/79 (6,3)	1,40 (0,49; 4,04)	0,02 (-0,05; 0,09)	NNH 43,24 (N.A.; N.A.)	1,02 (0,7; 1,35)		0,00 (-0,03; 0,03)	
	McGill 2013	25/68 (36,8)	27/65 (41,5)	0,82 (0,41; 1,64)	-0,05 (-0,21; 0,12)	20,95 (N.A.; N.A.)				
	Thrasher 2012	1/106 (0,9)	2/120 (1,7)	0,56 (0,05; 6,29)	-0,01 (-0,04; 0,02)	138,26 (N.A.; N.A.)				

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza			
		LIN	placebo				OR (95% CI)		RD (95% CI)	
	Yki-Järvinen 2013	87/631 (13,8)	83/630 (13,2)	1,05 (0,76; 1,46)	0,01 (-0,03; 0,04)	NNH 163,12 (N.A.; N.A.)				
Przerwanie terapii z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych										
Monoterapia	Kawamori 2012	1/159 (0,6)	0/80 (0)	1,52 (0,06; 37,83)	0,01 (-0,02; 0,03)	NNH 159,00 (N.A.; N.A.)	-			-
Ostre zdarzenia niepożądane										
Terapia dwulekowa	Ross 2012	2/224 (0,9)	1/44 (2,3)	0,39 (0,03; 4,37)	-0,01 (-0,06; 0,03)	72,47 (N.A.; N.A.)	1,34 (0,38; 4,70)	1,11 (0,79; 1,57)	0,00 (-0,01; 0,02)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Taskinen 2011	11/523 (2,1)	2/177 (1,1)	1,88 (0,41; 8,56)	0,01 (-0,01; 0,03)	NNH 102,74 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	19/792 (2,4)	4/263 (1,5)	1,59 (0,54; 4,72)	0,01 (-0,01; 0,03)	NNH 113,89 (N.A.; N.A.)	1,59 (0,54; 4,72)		0,01 (-0,01; 0,03)	0,00 (-0,01; 0,02)
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	9/162 (5,6)	3/79 (3,8)	1,49 (0,39; 5,66)	0,02 (-0,04; 0,07)	NNH 56,88 (N.A.; N.A.)	1,03 (0,71; 1,52)		0,00 (-0,02; 0,03)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Yki-Järvinen 2013	52/631 (8,2)	52/630 (8,3)	1,00 (0,67; 1,49)	0,00 (-0,03; 0,03)	7644,81 (N.A.; N.A.)				
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem										
Monoterapia	Kawamori 2012	1/159 (0,6)	2/80 (2,5)	0,25 (0,02; 2,76)	-0,02 (-0,06; 0,02)	53,45 (N.A.; N.A.)	-			-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem										
Monoterapia	Barnett 2012	10/151 (6,6)	1/76 (1,3)	5,32 (0,67; 42,35)	0,05 (0,01; 0,10)	NNH 18,84 (10,0; 171,0)	1,10 (0,63; 1,93)	0,98 (0,72; 1,34)	0,02 (-0,02; 0,05)	0,00 (-0,03; 0,03)
	del Prato 2011	17/336 (5,1)	6/167 (3,6)	1,43 (0,55; 3,70)	0,01 (-0,02; 0,05)	NNH 68,18 (N.A.; N.A.)				
	Haak 2012	15/142 (10,6)	10/72 (13,9)	0,73 (0,31; 1,72)	-0,03 (-0,13; 0,06)	30,07 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	15/159 (9,4)	8/80 (10,0)	0,94 (0,38; 2,31)	-0,01 (-0,09; 0,07)	176,67 (N.A.; N.A.)				
Terapia dwulekowa	Ross 2012	3/224 (1,3)	2/44 (4,5)	0,29 (0,05; 1,76)	-0,03 (-0,10; 0,03)	31,19 (N.A.; N.A.)	0,57 (0,33; 1,00)		-0,04 (-0,08; 0,00)	
	Taskinen 2011	36/523 (6,9)	19/177 (10,7)	0,61 (0,34; 1,10)	-0,04 (-0,09; 0,01)	25,97 (N.A.; N.A.)			0,07 (0,02; 0,11)	
Terapia trójlekowa	Owens 2011	142/792 (17,9)	30/263 (11,4)	1,70 (1,11; 2,59)	0,07 (0,02; 0,11)	NNH 15,33 (8,9; 54,3)	1,70 (1,11; 2,59)			
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	34/162 (21)	11/79 (13,9)	1,64 (0,78; 3,44)	0,07 (-0,03; 0,17)	NNH 14,16 (N.A.; N.A.)	0,92 (0,61; 1,38)		-0,02 (-0,07; 0,03)	
	McGill 2013	31/68 (45,6)	29/65 (44,6)	1,04 (0,53; 2,06)	0,01 (-0,16; 0,18)	NNH 102,79 (N.A.; N.A.)				
	Thrasher 2012	4/106 (3,8)	11/120 (9,2)	0,39 (0,12; 1,26)	-0,05 (-0,12; 0,01)	18,54 (N.A.; N.A.)				

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza			
		LIN	placebo				OR (95% CI)		RD (95% CI)	
	Yki-Järvinen 2013	118/631 (18,7)	140/630 (22,2)	0,81 (0,61; 1,06)	-0,04 (-0,08; 0,01)	28,40 (N.A.; N.A.)				
Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym										
Monoterapia	Barnett 2012	12/151 (7,9)	7/76 (9,2)	0,85 (0,32; 2,26)	-0,01 (-0,09; 0,07)	79,14 (N.A.; N.A.)	1,05 (0,65; 1,71)	0,80 (0,59; 1,07)	0,01 (-0,05; 0,06)	-0,03 (-0,06; 0,01)
	Haak 2012	17/142 (12)	10/72 (13,9)	0,84 (0,36; 1,95)	-0,02 (-0,12; 0,08)	52,16 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	29/159 (18,2)	11/80 (13,8)	1,40 (0,66; 2,97)	0,04 (-0,05; 0,14)	NNH 22,28 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	103/792 (13)	48/263 (18,3)	0,67 (0,46; 0,97)	-0,05 (-0,10; 0,00)	19,06 (9,6; 4392,2)	0,67 (0,46; 0,97)		-0,05 (-0,10; 0,00)	
Infekcje										
Monoterapia	Del Prato 2011	55/336 (16,4)	38/167 (22,8)	0,66 (0,42; 1,06)	-0,06 (-0,14; 0,01)	15,66 (N.A.; N.A.)	0,94 (0,52; 1,57)	0,82 (0,56; 1,19)	-0,01 (-0,10; 0,09)	-0,03 (-0,10; 0,04)
	Haak 2012	26/142 (18,3)	16/72 (22,2)	0,78 (0,39; 1,58)	-0,04 (-0,15; 0,08)	25,56 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	38/159 (23,9)	12/80 (15)	1,78 (0,87; 3,63)	0,09 (-0,01; 0,19)	NNH 11,24 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	170/792 (21,5)	76/263 (28,9)	0,67 (0,49; 0,92)	-0,07 (-0,14; -0,01)	13,45 (7,3; 79,8)	0,67 (0,49; 0,92)		-0,07 (-0,14; -0,01)	
Hipoglikemia										
Monoterapia	Barnett 2012	2/151 (1,3)	0/76 (0)	2,56 (0,12; 53,96)	0,01 (-0,01; 0,04)	NNH 75,50 (N.A.; N.A.)	0,61 (0,11; 3,46)	1,16 (0,78; 1,74)	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Del Prato 2011	1/336 (0,3)	1/167 (0,6)	0,50 (0,03; 7,97)	0,00 (-0,02; 0,01)	332,02 (N.A.; N.A.)				
	Haak 2012	0/142 (0)	1/72 (1,4)	0,17 (0,01; 4,16)	-0,01 (-0,05; 0,02)	72,00 (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	0/159 (0)	0/80 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)				
Terapia dwulekowa	Forst 2010	0/66 (0)	0/71 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)	0,24 (0,07; 0,82)	1,16 (0,78; 1,74)	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,00 (-0,01; 0,02)
	Ross 2012	2/224 (0,9)	1/44 (2,3)	0,39 (0,03; 4,37)	-0,01 (-0,06; 0,03)	72,47 (N.A.; N.A.)				
	Taskinen 2011	3/523 (0,6)	5/177 (2,8)	0,20 (0,05; 0,84)	-0,02 (-0,05; 0,00)	44,42 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	180/792 (22,7)	39/263 (14,8)	1,69 (1,16; 2,47)	0,08 (0,03; 0,13)	NNH 12,66 (7,6; 37,0)	1,69 (1,16; 2,47)		0,08 (0,03; 0,13)	
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	37/162 (22,8)	13/79 (16,5)	1,50 (0,75; 3,02)	0,06 (-0,04; 0,17)	NNH 15,66 (N.A.; N.A.)	1,26 (0,83; 1,93)	1,16 (0,78; 1,74)	0,02 (-0,02; 0,06)	0,00 (-0,01; 0,02)
	McGill 2013	43/68 (63,2)	32/65 (49,2)	1,77 (0,89; 3,54)	0,14 (-0,03; 0,31)	NNH 7,14 (N.A.; N.A.)				

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza			
		LIN	placebo				OR (95% CI)		RD (95% CI)	
	Thrasher 2012	3/106 (2,8)	1/120 (0,8)	3,47 (0,36; 33,84)	0,02 (-0,02; 0,06)	NNH 50,08 (N.A.; N.A.)				
	Yki-Järvinen 2013	198/631 (31,4)	207/630 (32,9)	0,93 (0,74; 1,18)	-0,01 (-0,07; 0,04)	67,64 (N.A.; N.A.)				
Ciężka hipoglikemia										
Monoterapia	Barnett 2012	0/151 (0)	0/76 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)	-	0,00 (-0,01; 0,01)		
	Del Prato 2011	0/336 (0)	0/167 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)				
	Haak 2012	0/142 (0)	0/72 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)				
	Kawamori 2012	0/159 (0)	0/80 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)				
Terapia dwulekowa	Forst 2010	0/66 (0)	0/71 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)	-	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Ross 2012	0/224 (0)	0/44 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)				
	Taskinen 2011	0/523 (0)	0/177 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	21/792 (2,7)	13/263 (4,9)	0,52 (0,26; 1,06)	-0,02 (-0,05; 0,01)	43,64 (N.A.; N.A.)	0,52 (0,26; 1,06)	-0,02 (-0,05; 0,01)		
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	1/162 (0,6)	0/79 (0)	1,48 (0,06; 36,66)	0,01 (-0,01; 0,02)	NNH 162,00 (N.A.; N.A.)	1,40 (0,63; 3,09)	0,00 (-0,01; 0,02)		
	McGill 2013	3/68 (4,4)	3/65 (4,6)	0,95 (0,19; 4,91)	0,00 (-0,07; 0,07)	491,11 (N.A.; N.A.)				
	Thrasher 2012	0/106 (0)	0/120 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)				
	Yki-Järvinen 2013	11/631 (1,7)	7/630 (1,1)	1,58 (0,61; 4,10)	0,01 (-0,01; 0,02)	NNH 158,19 (N.A.; N.A.)				
Hiperglikemia										
Monoterapia	Barnett 2012	10/151 (6,6)	11/76 (14,5)	0,42 (0,17; 1,04)	-0,08 (-0,167; 0,01)	12,74 (N.A.; N.A.)	0,34 (0,22; 0,54)	-		
	Del Prato 2011	29/336 (8,6)	38/167 (22,8)	0,32 (0,19; 0,54)	-0,14 (-0,21; -0,07)	7,08 (4,7; 14,1)				
Terapia dwulekowa	Ross 2012	4/224 (1,8)	2/44 (4,5)	0,38 (0,07; 2,15)	-0,03 (-0,092; 0,04)	36,24 (N.A.; N.A.)	0,38 (0,07; 2,15)	-		
Terapia trójlekowa	Owens 2011	45/792 (5,7)	23/263 (8,7)	0,63 (0,37; 1,06)	-0,03 (-0,068; 0,01)	32,64 (N.A.; N.A.)	0,63 (0,37; 1,06)	-		
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	9/162 (5,6)	8/79 (10,1)	0,52 (0,19; 1,41)	-0,05 (-0,121; 0,03)	21,88 (N.A.; N.A.)	0,54 (0,32; 0,92)	-		
	McGill 2013	19/68 (27,9)	23/65 (35,4)	0,71 (0,34; 1,48)	-0,07 (-0,232; 0,08)	13,43 (N.A.; N.A.)				

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza				
		LIN	placebo				OR (95% CI)		RD (95% CI)		
	Thrasher 2012	3/106 (2,8)	11/120 (9,2)	0,29 (0,08; 1,06)	-0,06 (-0,124; 0,00)	15,78 (8,1; 351,1)					
Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym											
Monoterapia	Barnett 2012	1/151 (0,7)	1/76 (1,3)	0,50 (0,03; 8,11)	-0,01 (-0,04; 0,02)	153,01 (N.A.; N.A.)	0,50 (0,03; 8,11)	1,52 (0,76; 3,03)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	
Terapia dwulekowa	Ross 2012	1/224 (0,4)	0/44 (0)	0,60 (0,02; 14,90)	0,00 (-0,03; 0,04)	NNH 224,00 (N.A.; N.A.)	0,60 (0,02; 14,90)		0,00 (-0,03; 0,04)		
Różne terapie skojarzone	Barnett 2013	2/162 (1,2)	0/79 (0)	2,48 (0,12; 52,21)	0,01 (-0,01; 0,04)	NNH 81,00 (N.A.; N.A.)	1,70 (0,82; 3,54)		0,01 (0,00; 0,03)		
	Yki-Järvinen 2013	18/631 (2,9)	11/630 (1,7)	1,65 (0,77; 3,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	NNH 90,37 (N.A.; N.A.)					
Zdarzenia niepożądane związane z układem naczyniowym											
Monoterapia	Del Prato 2011	17/336 (5,1)	2/167 (1,2)	4,40 (1,00; 19,26)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH 25,89 (14,9; 100,4)	4,40 (1,00; 19,26)	2,48 (1,17; 5,26)	0,04 (0,01; 0,07)	0,03 (0,01; 0,04)	
Terapia trójlekowa	Owens 2011	34/792 (4,3)	6/263 (2,3)	1,92 (0,80; 4,63)	0,02 (0,00; 0,04)	NNH 49,71 (N.A.; N.A.)	1,92 (0,80; 4,63)		0,02 (0,00; 0,04)		
Zdarzenia niepożądane związane z układem kostnoszkieletowym i tkanką łączną											
Monoterapia	Del Prato 2011	32/336 (9,5)	10/167 (6)	1,65 (0,79; 3,45)	0,04 (-0,01; 0,08)	NNH 28,28 (N.A.; N.A.)	1,18 (0,66; 2,09)	1,30 (0,91; 1,87)	0,01 (-0,03; 0,05)	0,02 (-0,01; 0,05)	
		Kawamori 2012	10/159 (6,3)	8/80 (10)	0,60 (0,23; 1,60)	-0,04 (-0,11; 0,04)	26,95 (N.A.; N.A.)				
Terapia trójlekowa	Owens 2011	97/792 (12,2)	24/263 (9,1)	1,39 (0,87; 2,22)	0,03 (-0,01; 0,07)	NNH 32,03 (N.A.; N.A.)	1,39 (0,87; 2,22)		0,03 (-0,01; 0,07)		
Zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym											
Monoterapia	Del Prato 2011	15/336 (4,5)	4/167 (2,4)	1,90 (0,62; 5,83)	0,02 (-0,01; 0,05)	NNH 48,33 (N.A.; N.A.)	1,63 (0,82; 3,26)	1,04 (0,71; 1,51)	0,02 (-0,01; 0,05)	0,00 (-0,02; 0,03)	
		Haak 2012	11/142 (7,7)	3/72 (4,2)	1,93 (0,52; 7,15)	0,04 (-0,03; 0,10)					NNH 27,93 (N.A.; N.A.)
		Kawamori 2012	9/159 (5,7)	4/80 (5)	1,14 (0,34; 3,82)	0,01 (-0,05; 0,07)					NNH 151,43 (N.A.; N.A.)
Terapia trójlekowa	Owens 2011	77/792 (9,7)	30/263 (11,4)	0,84 (0,53; 1,31)	-0,02 (-0,06; 0,03)	59,36 (N.A.; N.A.)	0,84 (0,53; 1,31)		-0,02 (-0,06; 0,03)		
Zdarzenia niepożądane związane z układem moczowym											
Monoterapia	Kawamori 2012	3/159 (1,9)	2/80 (2,5)	0,75 (0,12; 4,58)	-0,01 (-0,05; 0,03)	163,08 (N.A.; N.A.)	-			-	
Zdarzenia niepożądane związane z nerkami											
Różne terapie skojarzone	Kawamori 2012	1/106 (0,9)	0/120 (0)	3,43 (0,14; 85,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	NNH 106,00 (N.A.; N.A.)	-			-	
Infekcje dróg moczowych											

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza			
		LIN	placebo				OR (95% CI)		RD (95% CI)	
Zdarzenia niepożądane związane ze skórą	Haak 2012	2/142 (1,4)	2/72 (2,8)	0,50 (0,07; 3,62)	-0,01 (-0,06; 0,03)	73,03 (N.A.; N.A.)	0,50 (0,07; 3,62)	0,95 (0,49; 1,84)	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,00 (-0,02; 0,02)
Terapia dwulekowa	Forst 2010	0/66 (0)	1/71 (1,4)	0,35 (0,01; 8,83)	-0,01 (-0,05; 0,02)	71,00 (N.A.; N.A.)	0,72 (0,30; 1,69)		-0,01 (-0,04; 0,02)	
	Taskinen 2011	16/523 (3,1)	7/177 (4)	0,77 (0,31; 1,89)	-0,01 (-0,04; 0,02)	111,67 (N.A.; N.A.)				
Różne terapie skojarzone	Thrasher 2012	7/106 (6,6)	4/120 (3,3)	2,05 (0,58; 7,21)	0,03 (-0,02; 0,09)	NNH 30,58 (N.A.; N.A.)	2,05 (0,58; 7,21)		0,03 (-0,02; 0,09)	
Zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym, schorzeniami klatki piersiowej i śródpiersia										
Terapia trójlekowa	Owens 2011	19/792 (2,4)	3/263 (2,4)	1,59 (0,69; 3,64)	0,02 (-0,01; 0,04)	NNH 80 (N.A.; N.A.)	-		-	
Zdarzenia niepożądane związane ze skórą										
Zdarzenia niepożądane związane ze skórą	Kawamori 2012	13/159 (8,2)	2/80 (2,5)	3,47 (0,76; 15,78)	0,06 (0,00; 0,11)	NNH 17,62 (9,0; 469,2)	-		-	

* obliczenie własne przy użyciu programu Review Manager 5.1

Tabela 57 Linagliptyna vs placebo, wyniki dla zmiany masy ciała

Linia leczenia	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [kg]	Metaanaliza MD (95% CI)
		LIN	placebo		
Zmiana masy ciała					
Monoterapia	Barnett 2012	-1,28 (6,55)	-2,08 (5,21)	0,8 (-0,92; 2,52)	0,87 (0,00; 1,74)
	Haak 2012	0,2 (3,49)	-0,7 (3,22)	0,9 (-0,11; 1,91)	
Terapia dwulekowa	Forst 2010	-0,57 (-)	-0,84 (-)	-	
	Ross 2012	-1 (2,2)	-1,1 (1,9)	0,1 (-0,6; 0,8)	0,10 (-0,60; 0,80)
	Taskinen 2011	-0,4 (-)	-0,5 (-)	-	
Terapia trójlekowa	Owens 2011	0,27 (2,4)	-0,06 (2,38)	0,33 (-0,03; 0,69)	0,33 (-0,03; 0,69)
Różne terapie skojarzone	McGill 2013	-1,83 (-)	-0,29 (-)	-1,53 (-4,1; 1,04)	-0,26 (-0,28; -0,24)
	Thrasher 2012	-1,1 (3,8)	-1,1 (7,6)	0,00 (-1,6; 1,6)	
	Yki-Järvinen 2013	-0,3 (0,19)	-0,04 (0,18)	-0,26 (-0,28; -0,24)	

Tabela 58 Linagliptyna vs glimepiryd, terapia dwulekowa w skojarzeniu z metforminą

Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza				
	LIN	placebo				OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)
Odsetek zgonów										
Gallwitz 2012	4/776 (0,5)	4/775 (0,5)	1,00 (0,25; 4,01)	0,00 (-0,01; 0,01)	150350,00 (N.A.; N.A.)	-				-
Zdarzenia niepożądane ogółem										
Forst 2010	32/66 (48,5)	29/65 (44,6)	1,17 (0,59; 2,32)	0,04 (-0,13; 0,21)	NNH 25,84 (N.A.; N.A.)	0,96 (0,53; 1,76)	-	-	-	-0,01 (-0,16; 0,14)
Forst 2014	10/19 (52,6)	14/20 (70)	0,48 (0,13; 1,77)	-0,17 (-0,47; 0,13)	5,76 (N.A.; N.A.)					
Gallwitz 2012	663/776 (85,4)	706/775 (91,1)	0,57 (0,42; 0,79)	-0,06 (-0,09; -0,02)	17,67 (11,3; 40,5)					
Zdarzenia niepożądane ogółem										
Forst 2014	20 zdarzeń/ 228 pacjento- tydzień	49 zdarzeń/ 240 pacjento- tydzień	IRD= -0,116 (-0,185; -0,048)	IRR= 0,43 (0,255; 0,723)	-	-				-
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych										
Forst 2010	3/66 (4,5)	3/65 (4,6)	0,98 (0,19; 5,06)	0,00 (-0,07; 0,07)	1430,00 (N.A.; N.A.)	0,63 (0,16; 2,47)	-	-	-	-0,02 (-0,09; 0,04)
Forst 2014	0/19 (0)	2/20 (10)	0,19 (0,01; 4,22)	-0,10 (-0,25; 0,05)	10,00 (N.A.; N.A.)					
Gallwitz 2012 ^I	61/776 (7,9)	90/775 (11,6)	0,65 (0,46; 0,91)	-0,04 (-0,07; -0,01)	26,65 (14,9; 123,9)					
Gallwitz 2012 ^{II}	60/776 (7,7)	85/775 (11)	0,68 (0,48; 0,96)	-0,03 (-0,06; 0,00)	30,90 (16,3; 292,1)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
Forst 2010 ¹	1/66 (1,5)	1/65 (1,5)	0,98 (0,06; 16,08)	0,00 (-0,04; 0,04)	4290,00 (N.A.; N.A.)	-	-	-	-	-
Gallwitz 2012 ²	135/776 (17,4)	162/775 (20,9)	0,80 (0,62; 1,03)	-0,04 (-0,07; 0,00)	28,52 (N.A.; N.A.)					
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem										
Gallwitz 2012	118/776 (15,2)	300/775 (38,7)	0,28 (0,22; 0,36)	-0,24 (-0,28; -0,19)	4,25 (3,6; 5,2)	-				-
Hiperglikemia										
Gallwitz 2012	40/776 (5,2)	41/775 (5,3)	0,97 (0,62; 1,52)	0,00 (-0,024; 0,02)	737,01 (N.A.; N.A.)	-				-
Hipoglikemia										

Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza	
	LIN	placebo				OR (95% CI)	RD (95% CI)
Forst 2010	0/66 (0)	3/65 (4,6)	0,13 (0,01; 2,65)	-0,05 (-0,10; 0,01)	21,67 (N.A.; N.A.)	-	-
Gallwitz 2012	58/776 (7,5)	280/775 (36,1)	0,14 (0,11; 0,19)	-0,29 (-0,33; -0,25)	3,49 (3,1; 4,0)	-	-
Forst 2014	2 zdarzenia/ 228 pacjento- tydzień	36 zdarzeń/ 240 pacjento- tydzień	IRD= -0,141 (-0,192; -0,091)	IRR= 0,058 (0,014; 0,243)	-	-	-
Ciężka hipoglikemia							
Forst 2010	0/66 (0)	0/65 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)	-	-
Forst 2014	0/19 (0)	0/20 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)	-	-
Gallwitz 2012	1/776 (0,1)	12/775 (1,5)	0,08 (0,01; 0,63)	-0,01 (-0,02; -0,01)	70,45 (43,0; 194,4)	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym							
Gallwitz 2012	215/776 (27,7)	220/775 (28,4)	0,97 (0,77; 1,21)	-0,01 (-0,05; 0,04)	146,86 (N.A.; N.A.)	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym							
Gallwitz 2012	12/776 (1,5)	26/775 (3,4)	0,45 (0,23; 0,90)	-0,02 (-0,03; 0,00)	55,30 (29,9; 367,7)	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z układem moczowym							
Gallwitz 2012	50/776 (6,4)	52/775 (6,7)	0,96 (0,64; 1,43)	0,00 (-0,03; 0,02)	375,41 (N.A.; N.A.)	-	-
Nowotwory							
Gallwitz 2012	42/776 (5,4)	43/775 (5,5)	0,97 (0,63; 1,51)	0,00 (-0,02; 0,02)	735,21 0(N.A.; N.A.)	-	-

Tabela 59 Linagliptyna vs glimepiryd, wyniki zmiany masy ciała

Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [kg]	Metaanaliza MD (95% CI)
	LIN	glimepiryd		
Zmiana masy ciała				
Forst 2010	-0,57 (-)	0,73 (-)	-	-
Forst 2014	-1,2 (1,7)	0,7 (2,5)	-1,9 (-3,25; -0,55)	
Gallwitz 2012	-1,39 (4,45)	1,29 (4,3)	-2,68 (-3,12; -2,24)	

Tabela 60. Linagliptyna vs sitagliptyna w monoterapii

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		LIN	sitagliptyna			
Zdarzenia niepożądane ogółem	Rauch 2012	12/40 (30)	18/41 (43,9)	0,55 (0,22; 1,37)	-0,139 (-0,347; 0,069)	7,19 (N.A.; N.A.)
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		0/40 (0)	0/41 (0)	-	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		2/40 (5)	5/41 (12,2)	0,38 (0,07; 2,08)	-0,072 (-0,193; 0,049)	13,90 (N.A.; N.A.)

Tabela 61. Widagliptyna vs placebo

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza	
		LIN	placebo				OR (95% CI)	RD (95% CI)
Hipoglikemia								
Terapia dwulekowa	Bosi 2007	1/183 (0,5)	1/181 (0,6)	0,99 (0,06; 15,93)	0,00 (-0,02; 0,02)	16561,50 (N.A.; N.A.)	0,74 (0,17; 3,34)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Bosi 2009	0/292 (0)	2/292 (0,7)	0,20 (0,01; 4,16)	-0,01 (-0,02; 0,00)	146,00 (N.A.; N.A.)		
	Derosa 2012	0/84 (0)	0/83 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)		
	Pan 2012	1/146 (0,7)	0/144 (0)	2,98 (0,12; 73,75)	0,01 (-0,01; 0,02)	146,00 (N.A.; N.A.)		
Ciężka hipoglikemia								
Terapia dwulekowa	Bosi 2007	0/183 (0)	0/181 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)	-	-
	Bosi 2009	0/292 (0)	1/292 (0,3)	0,33 (0,01; 8,19)	0,00 (-0,01; 0,00)	292,00 (N.A.; N.A.)		
	Derosa 2012	0/84 (0)	0/83 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)		
	Pan 2012	0/146 (0)	0/144 (0)	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)		

Linia leczenia	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Metaanaliza	
		LIN	placebo				OR (95% CI)	RD (95% CI)
Hipoglikemia								
Terapia trójlekowa	Lukashevich 2013	8/157 (5,1)	3/160 (1,9)	2,81 (0,73; 10,79)	0,03 (-0,01; 0,07)	31,05 (N.A.; N.A.)	-	-
Ciężka hipoglikemia								
Terapia trójlekowa	Lukashevich 2013	8/157 (5,1)	3/160 (1,9)	2,81 (0,73; 10,79)	0,03 (-0,01; 0,07)	31,05 (N.A.; N.A.)	-	-

Tabela 62 Wildagliptyna vs placebo

Linia leczenia	Badanie	Średnia (SD)		WMD (95% CI) [kg]	Metaanaliza MD (95% CI)
		WILDA	placebo		
Zmiana masy ciała					
Terapia dwulekowa	Bosi 2007	0,2	-1	1,20 (0,37; 2,03)	0,76 (0,01; 1,51)
	Bosi 2009	-1,19	-1,62	0,43 (-0,18; 1,04)	
	Pan 2012	-0,7	-1	-	
Terapia trójlekowa	Lukashevich 2013	0,5	-0,1	-	-

Tabela 63 Porównanie pośrednie linagliptyny z wildagliptyną

Linia leczenia	OR (95% CI) RD (95% CI)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	LIN	WILDA		
Hipoglikemia				
Terapia dwulekowa	OR 0,24 (0,07; 0,82) RD -0,01 (-0,03; 0,00)	OR 0,74 (0,17; 3,34) RD 0,00 (-0,01; 0,1)	0,32 (0,05; 2,24)	-0,01 (-0,07; 0,05)
Terapia trójlekowa	OR 1,69 (1,16; 2,47) RD 0,08 (0,03; 0,13)	OR 2,81 (0,73; 10,79) RD 0,03 (-0,01; 0,07)	0,60 (0,15; 2,44)	0,05 (-0,01; 0,11)
Ciężka hipoglikemia				
Terapia dwulekowa	OR N.A. RD 0,00 (-0,01; 0,01)	OR 0,33 (0,01; 8,19) RD 0,00 (0,01; 0,00)	N.A.	0,00 (-0,01; 0,01)
Terapia trójlekowa	OR 0,52 (0,26; 1,06) RD -0,02 (-0,05; 0,01)	OR 3,08 (0,12; 76,10) RD 0,01 (-0,01; 0,02)	0,17 (0,01; 4,59)	-0,03 (-0,06; 0,00)

Tabela 64 Porównanie pośrednie linagliptyny z wildagliptyną dla zmiany wagi ciała

Linia leczenia	WMD (95% CI) [kg]		WMD (95% CI) [kg]
	LIN	WILDA	
Zmiana masy ciała			
Terapia dwulekowa	0,1 (-0,6; 0,8)	0,76 (0,01; 1,51)	-0,66 (-1,69; 0,37)

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2014
- Zal. 2. [REDACTED] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza skuteczności klinicznej*, Warszawa 2014
- Zal. 3. [REDACTED] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna*, Warszawa 2014
- Zal. 4. [REDACTED] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na budżet*, Warszawa 2014
- Zal. 5. [REDACTED] et al., *Linagliptyna (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza racjonalizacyjna*, Warszawa 2014