



**Rekomendacja nr 210/2014**

**z dnia 1 września 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ristaben  
(sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN  
5901549324730, we wskazaniach:**

**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 sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;**

**2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:

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 sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii



potwierzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;

2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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)

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN: 5901549324730, we wskazaniach:

- 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 sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych
- 2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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)

w ramach nowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.

Sitagliptyna we wnioskowanych wskazaniach była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji przez Prezesa Agencji w lipcu 2014r.

Z uwagi na ograniczenia, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością.

Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet, przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w porównaniu do szacunków eksperta klinicznego, w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN: 5901549324730 we wskazaniu: 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 sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych. 2) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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).

wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej, z deklarowanym 30% poziomem odpłatności oraz zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE]. Wniosek nie obejmuje instrumentów dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

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

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

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

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

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy (agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-IV), insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insuliny szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insuliny długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlarg). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z NPH.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ristaben należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulintropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi.

Wnioskowane wskazania:

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 sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych.

2) Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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).

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego: Ristaben jest przeznaczony do leczenia cukrzycy typu 2:

w monoterapii

- u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidynodionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z

- agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Ristaben jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w terapii dwulekowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii, dostępne wytyczne praktyki kliniczne najczęściej wymieniają metforminę w skojarzeniu z: pochodną sulfonilomocznika; inhibitorem DPP-4; agonistą receptora GLP-1; inhibitorem alfa-glukozydazy (akarboza); inhibitorem SGLT-2 oraz pioglitazonem.

Do rekomendowanych trzylekowych terapii stosowanych u pacjentów po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, wytyczne praktyki kliniczne najczęściej wymieniają metforminę + pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z dodatkowym lekiem: inhibitorem alfa-glukozydazy; inhibitorem DPP-4; agonistą receptora GLP-1; inhibitory SGLT-2, pioglitazonem, insuliną.

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w dwu i trzyskładnikowej terapii cukrzycy typu 2 można wyróżnić: metforminę, pochodne sulfonilomocznika (glipizydy, gliklazydy, glimapirydy), inhibitory alfa-glukozydazy, insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH.

Leki inkretynowe (inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1) oraz pochodne tiazolidynodionu (glitazony) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

## **Skuteczność kliniczna**

Kryteria włączenia do analizy spełniło 14 badań klinicznych – w tym: 9 RCT porównujących bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z monoterapią metforminy; 3 RCT porównujące bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą; 2 RCT porównujące bezpośrednio efektywność

sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z metforminą w skojarzeniu pochodną sulfonylomocznika

Ponadto do pośredniego porównania efektywności sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, do porównania pośredniego włączono 2 badania RCT, w których porównano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z metforminą w skojarzeniu pochodną sulfonylomocznika.

Dodatkowo tam gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki metaanaliz z uwzględnieniem wyników badania NCT01338870, opublikowanych na stronie ClinicalTrials.gov.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę dotyczą głównie braku badań bezpośrednio porównujących sitagliptynę w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą vs insulina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą (badania typu head-to-head), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego; brak w części badań brak definicji hipoglikemii, opisu randomizacji, niejednorodne raportowanie jednostek miar dla poziomu glukozy we krwi/osoczu, Niejednorodny pomiar poziomu glukozy, odczytywanie danych z wykresu.

W opinii Agencji wskazane byłoby uwzględnienie w analizie klinicznej przeprowadzenie porównania z innymi lekami z grupy DPP-4, które stanowią komparator dla ocenianej technologii medycznej. Przeprowadzenie takiego porównania mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu. Badaniem bezpośrednio porównującym inhibitory DPP-4: (saksagliptyna + MET vs sitagliptyna + MET) jest RCT Scheen 2010.

#### TERAPIA DWULEKOWA

##### Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

- zmiana HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było istotnie statystycznie (IS) większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870 [WMD= -0,64 (-0,77; -0,52), p<0,00001], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD= -0,67 (95% CI: -0,79; -0,56), p<0,00001].

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

W grupie leczonych sitagliptyną + metformina odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c < 7% był IS wyższy w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=2,23 (95% CI: 1,71; 2,91), p<0,0001]; [NNT=4,10 (95% CI: 3,6; 4,8)]. Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT0133870 również wykazała IS różnicę na korzyść sitagliptyny [RR=2,15 (95% CI: 1,68; 2,76), p<0,00001]; [NNT=4,18 (95% CI: 3,6; 4,9)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było IS większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870 [WMD=-1,14 (95% CI: -1,30; -0,97), p<0,00001], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD=-1,14 (95% CI: -1,31; -0,97), p<0,00001].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Metaanaliza wszystkich włączonych badań uzyskała poziom IS i była na korzyść grupy + metformina [WMD= -1,99 (95% CI: -2,60; -1,38), p<0,0001].

- masa ciała

W przypadku metaanalizy z włączeniem badania NCT01338870 [WMD= -0,05 (95% CI: -0,21; 0,11), p=0,54], jak również bez uwzględnienia tego badania [WMD=0,17 (95% CI: -0,16; 0,50), p=0,31], wynik był nieistotny statystycznie (NS).

- zmiana HOMA-β

Metaanaliza wszystkich badań osiągnęła poziom IS i była na korzyść grupy sitagliptyna + metformina [WMD=9,05 (95% CI: 2,99; 15,10), p=0,003].

- zmiana HOMA-IR

W wyniku metaanalizy nie uzyskano IS wyniku, badane grupy są porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,26 (95% CI: -0,58; 0,06), p=0,11].

#### Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

- zmiana HbA1c

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami – WMD=0,04 (95% CI: -0,05; 0,12), p=0,36.

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy pochodnych sulfonilomocznika (glimepirydu) uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% [RR=0,88 (95% CI: 0,78; 0,99), p=0,03]; [NNT=13,77 (95% CI: 7,2; 139,4)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [WMD=0,09 (95% CI: -0,13; 0,31), p=0,42]

- masa ciała

Sitagliptyna powoduje IS większy spadek wagi w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (glibenklamidem) [WMD=-1,40 (95% CI: -2,74; -0,06), p=0,04].

- BMI

Sitagliptyna IS bardziej redukowała BMI pacjentów [WMD=-0,51 (95% CI: -1,10; 0,08), p=0,09].

- zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę + metformina z glipizydem + metformina. Obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-10,40 (95% CI: -21,15; 0,35), p=0,06].

- zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę + metformina z glipizydem + metformina. Nie odnotowano IS zmiany pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,30 (95% CI: -0,94; 0,34), p=0,36].

#### TERAPIA TRÓJLEKOWA

#### Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

- zmiana poziomu HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c było IS większe w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-0,78 (95% CI: -0,98; -0,57), p<0,00001] i [WMD=-0,89 (95% CI: -1,10; -0,68), p<0,00001].

- odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% w porównaniu z grupą placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=23,74 (95% CI: 3,28; 171,89), p=0,002], [NNT=4,62 (95% CI: 3,4; 7,3)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Odnotowano IS lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-1,06 (95% CI: -1,41; -0,71), p<0,00001] i [WMD=-1,14 (95% CI: -1,74; -0,54), p=0,0002].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Wynik wskazuje na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-2,17 (95% CI: -2,76; -1,58), p<0,00001] i [WMD=-2,04 (95% CI: -3,45; -0,63), p=0,004].

- masa ciała

Wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina był IS większy niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [WMD=1,10 (95% CI: 0,32; 1,88), p=0,006].

### Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonilomocznika + metformina (porównanie pośrednie)

- zmiana HbA1c

Różnica między grupą sitagliptyny a grupą insuliny nie była IS zarówno przy uwzględnieniu badania NCT01076075 [WMD=-0,07 (95% CI: -0,29; 0,43)], jak i bez tego badania [WMD=-0,04 (95% CI: -0,40; 0,32)].

- odsetek pacjentów osiagających HbA1c < 7%

Różnica w odsetku pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7% była IS na korzyść sitagliptyny [RR=8,21 (95% CI: 1,08; 62,50)].

- masa ciała

Nie odnotowano IS różnicy pod względem zmiany masy ciała pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [WMD=-0,92 (95% CI: -2,24; 0,40)].

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### TERAPIA DWULEKOWA

#### Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

- zgon

Częstość występowania zgonów w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina była porównywalna z obserwowaną w grupie placebo + metformina [RR=0,33 (95% CI: 0,01; 7,91), p=0,49].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,01 (95% CI: 0,91; 1,12), p=0,85], jak i bez tego badania [RR=1,02 (95% CI: 0,92; 1,13), p=0,73].

- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=1,08 (95% CI: 0,75; 1,53), p=0,69].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,82 (95% CI: 0,47; 1,44), p=0,49].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=0,33 (95% CI: 0,03; 3,14), p=0,33].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,83 (95% CI: 0,49; 1,41), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=3,48 (95% CI: 0,73; 16,64), p=0,12].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na IS częstsze przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie sitagliptyny + metformina niż w grupie placebo + metformina [RR=4,08 (95% CI: 1,07; 15,51), p=0,04]; [NNT=85,4 (95% CI: 18,1; 3757,1)].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie raportowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w żadnej z badanych grup.

- hipoglikemia

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania hipoglikemii w obu badanych grupach zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,17 (95% CI: 0,58; 2,34), p=0,58], jak i bez [RR=0,95 (95% CI: 0,45; 3,19), p=0,90].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w obu badanych grupach [RR=1,18 (95% CI: 0,83; 1,68), p=0,35].

#### Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

- zgony

Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy badanymi grupami [RR=0,43 (95% CI: 0,06; 2,88), p=0,38].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego (wynik na granicy IS) [RR=0,90 (95% CI: 0,81; 1,00), p=0,05].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,45 (95% CI: 0,37; 0,54), p<0,0001], [NNT=6,8 (95% CI: 6,0; 8,2)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza nie wykazała IS różnic [RR=1,07 (95% CI: 0,75; 1,52), p=0,72].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza obu wyników nie była IS – RR=0,67 (95% CI: 0,11; 3,97), p=0,65.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,72 (95% CI: 0,27; 11,05), p=0,57].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,00 (95% CI: 0,42; 2,38), p=0,99].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [RR=2,20 (95% CI: 0,17; 28,09), p=0,54].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku porównania sitagliptyny + metformina i glimepirydu + metformina była porównywalna [RR=3,01 (95% CI: 0,12; 73,76), p=0,50].

- hipoglikemia

Metaanaliza wyników ze wszystkich dostępnych badań wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,22 (95% CI: 0,11; 0,45), p<0,0001], [NNT=4,7 (95% CI: 4,1; 6,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego analizowano wyłącznie dla porównania sitagliptyny z glipizydem (+ metformina). Różnica pomiędzy grupami nie była IS [RR=1,01 (95% CI: 0,74; 1,38), p=0,96].

#### TERAPIA TRÓJLEKOWA

#### Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

- zgony



Częstość występowania zgonów była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,19 (95% CI: 0,95; 1,48), p=0,13].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,56 (95% CI: 1,18; 5,53), p=0,02], [NNT=9,07 (95% CI: 5,1; 38,9)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=3,41 (95% CI: 0,72; 16,06), p=0,12].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,97 (95% CI: 0,14; 6,80), p=0,98].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,32 (0,01; 7,89), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina.

- hipoglikemia

Hipoglikemia występowała IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=18,51 (95% CI: 2,52; 135,96), p<0,0001]; [NNT=6,45 (95% CI: 4,5; 11,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,61 (95% CI: 0,21; 1,81), p=0,37].

Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs insulina + pochodna sulfonilomocznika + metformina (porównanie pośrednie)

- zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i w grupie insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,21 (95% CI: 0,9; 1,64)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=3,48 (95% CI: 0,6; 20,17)].

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w grupie insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,39 (95% CI: 0,02; 7,07)].

- hipoglikemia

Odnotowano IS różnicę pod względem częstości występowania hipoglikemii pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina na niekorzyść grupy sitagliptyny [RR=10,7 (95% CI: 1,38; 82,75)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Nie odnotowano IS różnicy pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego pomiędzy grupą sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina i grupą insuliny + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,24 (95% CI: 0,36; 4,29)].

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (na podstawie badań RCT) oraz analizę minimalizacji-kosztów (na podstawie wyników porównania pośredniego).

Celem analizy użyteczności kosztowej (CUA) jest ekonomiczna ocena terapii dwulekowej z zastosowaniem preparatu zawierającego sitagliptynę (Ristaben) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z terapią dwulekową z zastosowaniem pochodnej sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie samej metforminy nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c.

Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) jest porównanie kosztów terapii trylekowej z zastosowaniem preparatu zawierającego sitagliptynę (Ristaben) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z kosztami terapii trylekowej z zastosowaniem insuliny bazalnej (insuliny glargine) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent). Wśród ograniczeń według wnioskodawcy należy wymienić niepewność oszacowań dotyczących kosztów leczenia powikłań cukrzycy, a także samej cukrzycy, w tym szczególnie dla perspektywy wspólnej.

W analizie kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont (na potrzeby modelowania przyjęto, że maksymalna długość horyzontu w modelu wynosi 50 lat, jednak pacjent może osiągnąć maksymalnie 99 rok życia o ile wcześniej nie nastąpi zgon). Wykorzystano model JADE (ang. The Januvia Diabetes Economic model), w oparciu o model UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study). W analizie kosztów-użyteczności analizowano następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków – preparaty sitagliptyny (Januvia/Janumet), metformina, pochodna sulfonilomocznika, insulina (prosta i intensywna insulinoterapia);

- koszt podania insuliny – igły do piór insulinowych;
- monitorowanie glikemii – glukometr, paski do glukometru, lancety do nakłuwaczy;
- powikłaniami cukrzycy – niedokrwienność serca, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, udar, amputacja, utrata wzroku, niewydolność nerek;
- zgon związany z cukrzycą, w wyniku powikłań cukrzycy bądź z każdej przyczyny;
- umiarkowany albo ciężki epizod cukrzycy.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość wyniku zastosowania sitagliptyny (Ristaben) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z: metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizyd):

- z perspektywy NFZ wynosi: 70 906 PLN;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 107 783 PLN;

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w 26 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika a insuliną glargine podawaną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika:

- z perspektywy NFZ wyniesie: -35,51 PLN;
- z perspektywy NFZ + pacjent wyniesie: -294,62 PLN;

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy kosztów użyteczności wskazują, że do zmian wniosków z analizy podstawowej dochodzi między innymi przy przyjęciu braku kosztów dla umiarkowanej i łagodnej hipoglikemii, oraz redukcji wartości użyteczności związanej ze wzrostem masy ciała o 25%, natomiast w przypadku analizy minimalizacji przyjęcie alternatywnego schematu dawkowania insuliny glargine prowadziło do zmian wniosków z analizy podstawowej.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii sitagliptyna + metformina z SU + MET i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Ristaben jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

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

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

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

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia stosowania preparatu Ristaben (sitagliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w dwu- i trójlekowej terapii doustnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2016).

Porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: obecnym i nowym. Scenariusz obecny zakłada brak objęcia refundacją produktu leczniczego Ristaben we wnioskowanym wskazaniu, natomiast scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Ristaben we wskazaniu określonym we wniosku. Ponadto wnioskodawca przedstawił dodatkowy wariant scenariusza nowego, w którym rozpatrywana jest sytuacja objęcia refundacją dwóch preparatów należących do grupy inhibitorów DPP-4: Ristaben (sitagliptyna) oraz Ristfor (sitagliptyna + metformina), w proporcji odzwierciedlonej dynamiką rynkową, tj. 69,09% Ristfor i 30,91% Ristaben (oszacowania przyjęto na podstawie danych o sprzedaży obu leków na rynku węgierskim w latach 2012-2013). W każdym ze

scenariuszy, zarówno obecnym jak i w nowych, uwzględniono terapię dwulekową i trójlekową. Podział liczby pacjentów pomiędzy oba schematy terapii przyjęto na podstawie oszacowań liczebności populacji docelowej przeprowadzonych w oparciu o badanie CODIP. Wynika z nich, iż 53,5% chorych stosuje terapię dwulekową, natomiast pozostała część (46,5%) terapię trójlekową.

W ramach analizy założono, iż dwa wnioskowane do refundacji preparaty (Ristaben oraz Ristfor) przejmą cały rynek sprzedaży leków zaliczanych do grupy inhibitorów DPP-4. Przyjęte założenie związane jest z brakiem refundacji w chwili obecnej inhibitorów DPP-4 i jest założeniem pozwalającym decydom na ocenę realnych całkowitych kosztów refundacji leków z tej grupy.

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: zakupem leków (Ristaben, Ristfor, metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina glargine), monitorowaniem leczenia.

Koszt podania leczenia występuje tylko w przypadku insulinoterapii i jest związany z koniecznością zakupu igieł do piór insulinowych. Koszt ten jest w całości ponoszony przez chorego, ponieważ igły nie są refundowane, stąd nie został uwzględniony.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 25 724 osoby w pierwszym roku analizy i 47 939 w roku drugim. W scenariuszu minimalnym i maksymalnym odpowiednio na 19 290 i 35 948 oraz 46 083 i 92 166 pacjentów.

Ograniczenia analizy według Agencji dotyczą braku wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta, w sytuacji odpłatności pacjenta na poziomie 30% dla wnioskowanego leku, jest to poważne ograniczenie analizy; ponadto wnioskodawca nie przedstawił oszacowania liczby pacjentów wymagających zmiany dotychczasowego leczenia z powodu niewystarczającej kontroli glikemii (HbA1c >7%); w scenariuszu obecnym uwzględniono koszt terapii trójlekowej z insuliną. Jednakże wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2014 zalecają schemat terapii bez udziału insuliny; do analizowanych bezpośrednich kosztów medycznych insulinoterapii w schemacie trójlekowym wnioskodawca uwzględnił koszt insuliny glargine. Mając na uwadze aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia, insulinę glargine zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi, należy stosować po niepowodzeniu/w przypadku przeciwwskazań leczenia insuliną długodziałającą (NPH), która nie została uwzględniona w analizie wpływu na budżet dostarczoną przez wnioskodawcę. Zważywszy na znaczne różnice pomiędzy kosztem zastosowania insuliny glargine (limit finansowania na poziomie 242,64 zł) a insuliną NPH (limit finansowania produktów leczniczych z tej grupy wynosi od 65,12 do 97,68 zł) przedstawione przez wnioskodawcę oszczędności inkrementalne wynikające z refundacji preparatu Ristaben należy uznać za zawyżone.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristaben w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: 11 mln zł w 2015 roku i 26 mln zł w 2016 roku.
- w scenariuszu minimalnym: 8, 2 mln zł w 2015 roku i 19,5 mln zł w 2016 roku.
- w scenariuszu maksymalnym: 17, 6 mln zł w 2015 roku i 50,2 mln zł w 2016 roku.

Wnioskodawca przedstawił ponadto, nie uwzględnione w powyższym zestawieniu, prognozowane wydatki i oszczędności inkrementalne płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Ristaben, odrębnie dla terapii dwu i trójlekowej.

W terapii dwulekowej, prognozowany, inkrementalny wzrost kosztów płatnika publicznego, wystąpi na poziomie: 11,4 - 27,2 mln zł w scenariuszu podstawowym, 8,6 - 20,4 mln zł w scenariuszu minimalnym oraz 18,4 - 52,4 mln zł w scenariuszu maksymalnym. Wzrost kosztów całkowitych terapii związany jest kosztem zastosowania wnioskowanej technologii.

W terapii trójlekowej przewidywane są oszczędności inkrementalne płatnika publicznego w wysokości: 499,5 tys. - 1,2 mln zł w scenariuszu podstawowym 374,6 tys. - 890,2 tys. zł w scenariuszu minimalnym i 803,2 tys. - 2,3 mln zł w scenariuszu maksymalnym. Prognozowane oszczędności inkrementalne związane są zastąpieniem przez wnioskowaną technologię, stosowanej w schemacie trójlekowym insuliny.

Zważywszy na znaczne różnice pomiędzy kosztem zastosowania insuliny glargine a insulin NPH, przedstawione przez wnioskodawcę oszczędności inkrementalne wynikające z refundacji preparatu Ristaben należy uznać za zawyżone.

Przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego i maksymalnego obliczonego z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristaben w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (perspektywa NFZ + pacjent, wariant 1): 11,5 mln zł w 2015 roku i 27,3 mln zł w 2016 roku
- w scenariuszu maksymalnym (perspektywa NFZ + pacjent, wariant 1): 18, 5 mln zł w 2015 roku i 52,6 mln zł w 2016 roku.

Wykonano obliczenia własne Agencji w wariantcie najbardziej prawdopodobnym z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ + pacjent, przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę, zmieniając jedynie cenę insuliny glargine na cenę insuliny bazalnej obliczonej przez podmiot odpowiedzialny w CUA. Obliczenia zostały przeprowadzone z uwagi na przyjęcie w analizie wpływu na budżet mało prawdopodobnego założenia o przejmowaniu przez schemat trójlekowy (sitagliptyna + MET + SU) tylko i wyłącznie udziałów w sprzedaży insuliny glargine.

Przyjęcie powyższego założenia, zawyża znacznie potencjalne oszczędności związane z refundacją preparatu Ristaben i tym samym całkowite zaniża koszty inkrementalne.

Należy podkreślić, że zgodnie z wskazaniami refundacyjnymi w przypadku insulinoterapii w pierwszym rzucie stosuje się insulinę NPH, następnie po niepowodzeniu leczenia można przejść na analogi insuliny.

Analiza w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wykazała, że objęcie refundacją preparatu Ristaben w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii dwu- i trójlekowej w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości

- Z perspektywa NFZ: 15,4 mln zł w 2015 roku i 36,6 mln zł w 2016 roku (wariant 1)
- Z perspektywa NFZ+pacjent: 19,7 mln zł w 2015 roku i 46,9 mln zł w 2016 roku (wariant 1)

Powyższe wyniki w odniesieniu do obliczeń przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wykazują prawie dwukrotny spadek oszczędności wynikający z przejścia przez preparat Ristaben sprzedaży insuliny oraz wzrost całkowitych kosztów inkrementalnych.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na możliwości obniżenia limitu finansowania, które ma wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Z uwagi na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w cukrzycy zdecydowano się na przedstawienie rozwiązań polegających na możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej.

Analizie poddano substancję *imatynib* która obecnie finansowana jest w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii. Wybór tego leku wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej. Założono, że wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, a nowy odpowiednik będzie tańszy o 25% od obecnie stosowanego preparatu.

W opinii wnioskodawcy, w wyniku wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktu imatynib oszacowana przez wnioskodawcę wielkość zaoszczędzonych środków będzie wynosić odpowiednio 53 276 963 zł zarówno w roku 2015 i 2016 r.

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, iż wdrożenie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej, polegających na objęciu refundacją leków generycznych imatynibu może pozwolić na uwolnienie środków publicznych w wysokości przewyższającej szacowane w analizie wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego na refundację leku Januvia oraz Janumet.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, dotyczących zastosowania sitagliptyny w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych.

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych (Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2014, University of Michigan Health System (UMHS) 2014, American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) 2013, Canadian Diabetes Association (CDA) 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 oraz National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2009 (2010) dotyczących stosowania sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu II. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie oprócz jednej miały ograniczenia. Najczęściej sitagliptyna rekomendowana jest w co najmniej II linii leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą oraz/lub pochodną sulfonylomocznika.

Odnaleziono łącznie 14 rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatów zawierających sitagliptynę/sitagliptynę + metforminę, stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2, w tym 3 pozytywne: MTRAC (Wielka Brytania) 2010, CADTH (Kanada) 2010; 7 pozytywnych z ograniczeniami: GMMM (Anglia) 2014, PBAC (Australia) 2013, SMC (Szkocja) 2010, HAS (Francja) 2009, 2012, PTAC (Nowozelandia) sierpień 2009; negatywne: PTAC (Nowozelandia) 2010, listopad 2009, 2008, CADTH (Kanada) 2008.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ristaben jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest refundowany w 90-100%.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20367-50/SM/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach: 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 sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2. leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie oceny leku Ristaben (sitagliptyna) (EAN: 5901549324532) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.

### **Piśmiennictwo**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie oceny leku Ristaben (sitagliptyna) (EAN: 5901549324532) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) we wskazaniu: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-15/2014.