



Rekomendacja nr 162/2013

z dnia 18 listopada 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia 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 leczenia cukrzycy typu 2:

- w leczeniu 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

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 leczenia 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) we wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2



[redacted], w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie.

Wnioskowane wskazania do stosowania leku Eucreas są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, zgodnie z którymi podawane doustnie leki inkretynowe są w cukrzycy 2 typu zalecanym składnikiem terapii doustnej skojarzonej, która może być etapem pośrednim pomiędzy doustną monoterapią a insulinoterapią.

Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady uważa, że w związku z szacowanym znacznym wzrostem wydatków płatnika publicznego, związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.

Prezes Agencji wskazuje, że w odniesieniu do przedmiotowej technologii poziom odpłatności dla pacjenta powinien wynosić 30% - zasady ustalania poziomu odpłatności dla pacjenta zostały określone zapisami art. 14. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. w sprawie refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl.; Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. określił [redacted]

[redacted]. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje, aby lek był dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z deklarowanym poziomem odpłatności [redacted].

Proponowana cena zbytu netto dla [redacted]

Problem zdrowotny

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

U 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, insulinę.

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

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Eucreas (wildagliptyna (WIL) + metforminy chlorowodorek (MET)) należy do grupy farmakoterapeutycznej: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi.

Produkt leczniczy Eucreas zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: wildagliptynę z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa i metforminy chlorowodorek - lek z grupy biguanidów.

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wątrobowego wytwarzania glukozy.

Wszystkie zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego: produkt leczniczy Eucreas jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z insuliną (w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów, u których insulina w ustalonej dawce oraz metformina w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

Alternatywna technologia medyczna

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

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

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono 3 badania typu *head-to-head* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej: Nie odnaleziono badań *head to head* porównujących wildagliptynę stosowaną w ocenianych schematach z insulinoterapią (insulina w skojarzeniu z metforminą oraz łącznie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Autorzy opracowania przeprowadzili analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną. W tym celu przeprowadzono kolejne wyszukiwanie celem odnalezienia badań pierwotnych z insulinoterapią.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedynie 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy pośredniej, które porównuje skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu vs placebo vs insulina glargine (wszystkie substancje w skojarzeniu z metforminą (MET) i glimepirydem (GLI)). Jedynie dla terapii trójlekowej (WIL/MET/GLI) będzie możliwe porównanie z insulinoterapią (GLARG/MET/GLI) przez wspólną grupę referencyjną PL/MET/GLI.

Przeprowadzono analizę podstawową – porównanie bezpośrednio:

- wildagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina
- wildagliptyna + metformina vs gliklazyd + metformina
- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd.

Oraz analizę dodatkową – porównanie pośrednie metodą Buchera:

- wildagliptyna + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd.
- insulina glargine + metformina + glimepiryd vs placebo + metformina + glimepiryd

Analiza porównawcza efektywności klinicznej dla:

WIL/MET vs GLI/MET

- Znamienne korzystne efekty w postaci spadku masy ciała w grupie WIL/MET w porównaniu do GLI/MET zarówno po 52 jak i 104 tyg. leczenia.
- Istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść WIL w częstości występowania hipoglikemii ogółem. W grupie leczonej WIL/MET nie odnotowano żadnych przypadków hipoglikemii ciężkiej zarówno w okresie obserwacji równym 52 tyg., jak i 104 tyg.
- Zarówno po 52 i 104 tyg. leczenia w obu grupach odnotowano nieznaczną poprawę w poziomie lipidów względem wartości wyjściowej.

- Wykazano różnice IS pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść WIL w zmniejszeniu udziału proinsuliny w sekcji komórek beta po 104 tygodniach obserwacji.
- W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zbliżoną redukcję poposiłkowego stężenia glukozy oraz wzrost parametru ISR-G.
- W grupie wildagliptyny zaobserwowano istotny spadek poposiłkowego stężenia glukagonu, podczas gdy w grupie glimepirydu zarejestrowano wzrost tego parametru.
- Znamienne większy wzrost stężenia insuliny poposiłkowej odnotowano w grupie glimepirydu, natomiast w grupie wildagliptyny większy wzrost poposiłkowego stężenia peptydu glukagopodobnego.

WIL/MET vs GLK/MET

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

WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

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

Wildagliptyna vs insulinoterapia (pośrednia analiza porównawcza)

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

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla:

WIL/MET vs GLI/MET

- WIL podawana w skojarzeniu z MET w dawce 50 mg 2x dziennie jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa.
- Wyniki uzyskane po 52 tygodniach leczenia są zbieżne z wynikami uzyskanymi po 104 tygodniach.

- Po 104 tygodniach terapii wykazano różnice IS na korzyść WIL w ocenie następujących punktów końcowych: działań niepożądanych (DN) ogółem, DN związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia DN, pozostałych klinicznie istotnych DN ogółem oraz pozostałych klinicznie istotnych DN związanych z obrzękiem.
- Częstość występowania zgonów po 2 latach zastosowanego leczenia w obu analizowanych grupach była do siebie zbliżona (brak różnic znamiennej statystycznie) oraz nie przekraczała 0,5%.
- Nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonów, które mogłyby być związane z zastosowanym leczeniem. Wykazano IS różnice na korzyść WIL w częstości występowania zawału mięśnia serca.
- Wykazano ponadto IS różnice na korzyść ocenianej interwencji w szansie wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie, drżenie, nadmierne pocenie oraz obrzęk obwodowy (104 tyg.)
- W przypadku pozostałych ocenianych po 104 tyg, leczenia działań niepożądanych (rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności leczenia, poważne działania niepożądane, klinicznie istotne działania niepożądane CCV (sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (cardiovascular and cerebrovascular)) oraz klinicznie istotne działania niepożądane potwierdzone przez IM) nie uzyskano różnic IS pomiędzy grupą WIL a grupą GLI.

WIL/MET vs GLK/MET

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

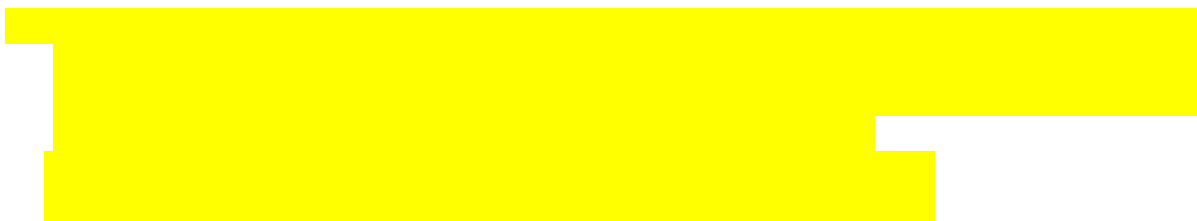
WIL/MET/GLI vs PL/MET/GLI

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

Wildagliptyna vs insulinoterapia (pośrednia analiza porównawcza)

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego Eucreas, będącego produktem złożonym zawierającym metforminę oraz wildagliptynę, tj. inhibitor peptydazy dipeptydylowej (DPP-4), w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent), zastosowano model Markowa.

Porównywane interwencje

Porównanie bezpośrednie: Wildagliptyna w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą (WIL/MET) vs metformina w połączeniu z glimepirydem (GLI/MET);

Porównanie pośrednie (metodą Buchera): Wildagliptyna w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (glimepirydem) i metforminą (WIL/MET/GLI) vs insulina glargine (GLARG) w połączeniu z metforminą i glimepirydem (GLARG/MET/GLI);

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2014–2015), przyjmując, że rok 2014 będzie pierwszym rokiem refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku [REDACTED]

[REDACTED]

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

- wariant analizy: [REDACTED]

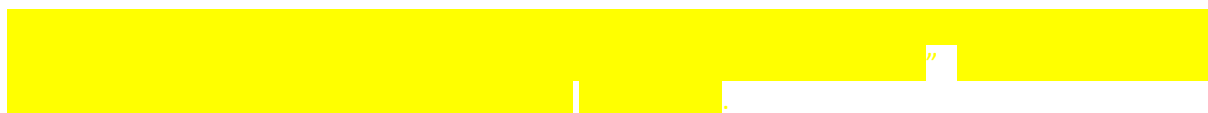


Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej





to

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:

Zalecenia PTD 2013 (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polska)

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

Zalecenia AACE 2013 (American Association of Clinical Endocrinologists, USA)

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

Zalecenia ADA 2013 (American Diabetes Association, USA)

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

Zalecenia CDA 2013 (Canadian Diabetes Association, Kanada)

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

Zalecenia ADA/EASD2012 (USA)

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

Zalecenia IDF 2012 (International Diabetes Federation, Belgia)

- Monoterapia metforminą lub sulfonylomocznik / inhibitory alfa-glukozydazy
- Metformina + inhibitory alfa-glukozydazy / inhibitory DPP-4 / tiazolidynodion

- Insulina lub wprowadzenie trzeciego środka doustnego (inhibitor alfa-glukozydazy/inhibitor DPP-4 / tiazolidynodion / antagonist receptoru GLP-1)

Zalecenia ACP 2012 (American College of Physicians, USA)

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

Zalecenia SIGN 2010 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Szkocja)

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

Zalecenia NICE 2010 (The National Institute for Clinical Excellence, Wielka Brytania)

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

Zalecenia AACE/ACE2009 (USA)

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

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

Rekomendacja AWMSG 2013 (All Wales Medicines Strategy Group, Walia)

- Niezalecana terapia cukrzycy typu 2 preparatem Eucreas

Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie złożył do AWMSG wniosku dot. oceny leku Eucreas w omawianych wskazaniach.

Rekomendacja SMC 2013 (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

- Niezalecana trójlekowa terapia (Eucreas + sulfonilomocznik / insulina) cukrzycy typu 2

Uzasadnienie:

Wildagliptyna/chlorowodorek metforminy (Eucreas) nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland, ze względu na niezłożenie przez podmiot odpowiedzialny wniosku do SMC.

Rekomendacja DHMA 2012 (Danish Health and Medicine Authority, Dania)

- Eucreas u pacjentów z cukrzycą typu 2,

Ograniczenie: przy braku kontroli glikemicznej za pomocą max dawki metforminy w monoterapii / terapii skojarzonej metforminą i wildagliptyną w postaci osobnych tabletek.

Rekomendacja PBAC 2010 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia)

- Galvumet [wildagliptyna (50 mg) + chlorowodorek metforminy (500 mg, 850 mg lub 1000 mg)] jako alternatywna metoda leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Rekomendacja HAS 2009 (Haute Autorité De Santé, Francja)

- Rekomendacja pozytywna: Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) (50 mg + 1000 mg) u pacjentów z cukrzycą typu 2 – refundacja na poziomie 65%.

Ograniczenie: przy braku kontroli glikemicznej za pomocą max dawki metforminy w monoterapii / terapii skojarzonej metformina + wildagliptyną w postaci osobnych tabletek

- Rekomendacja negatywna: Eucreas (wildagliptyna + chlorowodorek metforminy) (50 mg + 850 mg) u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Uzasadnienie:

Kliniczna korzyść dawki metforminy 850 mg dwa razy na dobę nie została udowodniona. Oczekiwana korzyść leczenia skojarzonego 50 mg + 850 mg nie została ustalona. Na niekorzyść ww. terapii przemawia także niekorzystny stosunek skuteczności do profili bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych informacji zastosowanie ww. terapii jest trudne do ustalenia. Dostępne są alternatywne produkty lecznicze.

Rekomendacja CANM 2009 (Comite de Evaluacion de Nuevos Medicamentos de Euskadi, Hiszpania)

- Eucreas u pacjentów z cukrzycą typu 2

Ograniczenie: przy braku kontroli glikemicznej za pomocą max dawki metforminy w monoterapii

Rekomendacja SMC 2008 (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

- Eucreas 50mg/850mg oraz 50mg/1000mg u pacjentów cukrzycą typu 2,

Ograniczenie: przy braku kontroli glikemicznej za pomocą metforminy w monoterapii, sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu.

Rekomendacja OSTEBA 2008 (Comite de Evaluacion de Nuevos Medicamentos de Euskadi, Hiszpania)

- Eucreas w kontynuacji leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 6.09.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-19389-2/MKR/13; MZ-PLR-460-19390-2/MKR/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Eucreas, Wildagliptyna+Metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+1000 mg, 60 tabl. EAN 5909990082735; Eucreas, Wildagliptyna+Metforminy chlorowodorek, tabletki, 50 mg+850 mg, 60 tabl. EAN 5909990082698, 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 nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie oceny leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) (EAN: 5909990082698) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 oraz nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 w sprawie oceny leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) (EAN: 5909990082735) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie oceny leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) (EAN: 5909990082698) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 w sprawie oceny leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) (EAN: 5909990082735) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2.
3. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-21/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna + metforminy chlorowodorek) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2.