



Rekomendacja nr 19/2023

z dnia 21 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Glypviso (wildagliptyna)

w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glypviso (wildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385 do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii;

z poziomem odpłatności 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4.

Uzasadnienie rekomendacji

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają inhibitory DPP-4, do których należy wildagliptyna, na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, począwszy od monoterapii, aż do terapii trójskładnikowej stosowanej na 3. i 4. etapie leczenia cukrzycy typu 2.

Wildagliptyna jest aktualnie refundowana jako produkt wydawany z apteki na podstawie recepty za odpłatnością 30% w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące).

Włączone do przeglądu dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność wildagliptyny względem komparatorów. Względem niektórych komparatorów odnotowano też zmniejszanie przez wildagliptynę poziomu HbA1c.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzona analiza kosztów użyteczności/minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku:

- I linii leczenia stosowanie WIL w miejsce SUL jest [redacted]. ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted], a z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [redacted];
- II linii leczenia stosowanie WIL+ SUL jest [redacted] od INS+SUL. Różnica kosztów wyniosła - [redacted], odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej;
- III linii leczenia stosowanie WIL+SUL+MET jest [redacted] od INS+SUL+MET. Różnica kosztów wyniosła [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

- insulinoterapii stosowanie WIL+INS jest [redacted] od intensyfikacji INS. Różnica kosztów wyniosła [redacted] zł odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted]

Należy podkreślić, że odnaleziono 20 rekomendacji refundacyjnych dla produktów leczniczych innych niż Glypviso zawierających wildagliptynę, w tym 15 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zmniejszenie przez wildagliptynę poziomu HbA1c czy nie gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorami (hipoteza *non-inferiority*) oraz zbliżony koszt w porównaniu do komparatorów.

W opinii Prezesa, uwzględniając opinie Rady Przejrzystości oraz wytyczne kliniczne rekomenduje się objęcie refundacją wnioskowanego leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Glypviso (wildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385, proponowana cena zbytu netto: [redacted]

we wskazaniu: do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Proponowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4 [redacted]

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca (bez otyłości) / (z otyłością): rozpoczynająca się u osób dorosłych; u osób młodych typu MODY (ang. *Maturity Onset Diabetes of the Young*); bez skłonności do ketozy; stabilna; typu 2.
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. 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 i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także

wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Wg danych NFZ w 2021 r. łącznie zidentyfikowano 3,6 mln pacjentów leczonych z powodu cukrzycy, niezależnie od typu.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. cukrzyca typu 2 zalecają terapię z zastosowaniem metforminy w ramach pierwszej linii leczenia. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu). U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c należy rozważyć terapię opartą na insulinie.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz.132), obecnie w Polsce ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy finansowane są substancje czynne:

- insulinum aspartum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum (14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej);
- insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum (14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny);
- metformini hydrochloridum (15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina);
- gliclazidum, glimepiridum, glipizidum (16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika);
- acarbosum (17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza);
- glucagoni hydrochloridum (85.0, Hormony trzustki – glukagon);
- canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny);
- dulaglutidum, semaglutidum (252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1);
- sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum, vildagliptinum (258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4).

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (WIL) wskazał:

- w populacji pacjentów z nietolerancją metforminy lub przeciwwskazaniami do jej stosowania - pochodną sulfonylomocznika (SUL);
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia pochodną sulfonylomocznika z nietolerancją metforminy lub przeciwwskazaniami do jej stosowania – insulina bazowa (INS);
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminy (MET) z pochodną sulfonimocznika (SUL) – insulina bazowa (INS);
- w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię - intensyfikacja insulinoterapii.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 w populacji pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję oraz w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia pochodną sulfonylomocznika z nietolerancją metforminy lub przeciwwskazaniami do jej stosowania należało przedstawić również porównanie z akarbozą. W populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminy (MET) z pochodną sulfonimocznika (SUL) również należało porównać z akarbozą, terapią SGLT2+MET+SUL oraz terapią GLP-1+MET+SUL, zaś w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię porównanie z akarbozą, SGLT2+INS±MET oraz GLP-1+INS±MET.

W związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Glypviso zawiera substancję czynną wildagliptynę.

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Glypviso jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu włączono n.w. publikacje dla następujących porównań:

porównanie bezpośrednie WIL vs. SUL

- Foley 2009 – wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie. Do badania włączono po 546 pacjentów zarówno do grupy WIL, jak i SUL. Okres obserwacji wynosił 104 tygodnie. Jakość badania oceniono na 3 pkt wg skali Jadad;

porównanie bezpośrednie WIL+SUL vs. INS+SUL

- Forst 2015 – wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono 82 pacjentów do grupy WIL+SUL oraz 79 pacjentów do grupy INS+SUL. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 2 pkt wg skali Jadad;

badanie do porównania pośredniego WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL

- Lukashovich 2014 – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono 158 pacjentów do grupy WIL oraz 160 pacjentów do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 3 pkt wg skali Jadad;

badanie do porównania pośredniego GLA+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL

- LEAD-5 - międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono 234 pacjentów do grupy GLA oraz 115 pacjentów do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni. Jakość badania oceniono na 3 pkt wg skali Jadad;

porównanie bezpośrednie WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS

- Fonseca 2007 - międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono 144 pacjentów do grupy WIL+INS oraz 152 pacjentów do grupy PLC+INS. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 3 pkt wg skali Jadad.
- Kothny 2013 - międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono 228 pacjentów do grupy WIL+INS ± MET oraz 221 pacjentów do grupy PLC+INS ± MET. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 4 pkt wg skali Jadad.

Skuteczność kliniczna

WIL vs. SUL (monoterapia)

Pierwszorzędowy punkt końcowy - zmiana poziomu HbA1c

Analiza wyników badania Foley 2009 wykazała, że w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention to treat*) wykazano istotną statystycznie niższą redukcję HbA1c w grupie WIL w porównaniu z grupą SUL (MD=0,19% [95% CI: 0,02; 0,36]). W populacji zgodnej z protokołem (PP) wynik nie był znamieny statystycznie.

Badanie Foley 2009 wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść WIL w porównaniu z SUL w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie (zdefiniowaną jako osiągnięcie poziomu HbA1c <7% lub redukcja HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 104 tyg. leczenia) w obu populacjach - PP: OR=0,71 [95%CI: 0,54; 0,94], ITT: OR=0,71 [95%CI: 0,56; 0,91];
- odetka chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$, którzy osiągnęli HbA1c <7% w obu populacjach – PP: OR=0,72 [95%CI: 0,52; 0,99], ITT: OR=0,72 [95%CI: 0,54; 0,95];
- redukcji HbA1c:

- o $\geq 1\%$ w całej populacji ITT (OR=0,78 [95%CI: 0,61; 0,998]);], w populacji PP z wyjściowym HbA1c $>9\%$ (OR=0,60 [95%CI: 0,36; 0,99]) oraz w populacji ITT z wyjściowym HbA1c $>9\%$ (OR=0,63 [95%CI: 0,41; 0,97]);
- o $\geq 0,7\%$ leczenia w populacji ITT (OR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97]);
- o $\geq 0,5\%$ w populacji PP (OR=0,74 [95%CI: 0,56; 0,98]) oraz ITT (OR=0,71 [95%CI: 0,56; 0,91]).

Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie Foley 2009 wykazało istotne statystycznie różnice w populacji PP w zakresie:

na korzyść WIL w porównaniu z SUL:

- zmiany masy ciała [kg] – MD=-0,85 (95%CI: -1,42; -0,27);
- poziomu apolipoproteiny A – MD=4,27 (95%CI: 2,48; 6,06);
- stosunku proinsulina/insulina na czczo – MD=-0,06 (95%CI: -0,10; -0,02);
- HOMA-IR (ang. *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*) – MD=-0,69 (95%CI: -0,17; -0,22);

na niekorzyść WIL w porównaniu z SUL:

- średniej zmiany FPG (ang. *fasting plasma glucose* - stężenie glukozy w osoczu na czczo) od wartości wyjściowych – MD=0,53 (95%CI: 0,13; 0,93);
- stężenia proinsuliny na czczo – MD=-8,65 (95%CI: -11,7; -5,61);
- stężenia insuliny na czczo – MD=-11,9 (95%CI: -17,6; -6,30).

WIL+SUL vs INS+SUL

W badaniu Forst 2015 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL w częstości występowania pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego, definiowanego jako odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c $<7\%$ bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ po 24 tyg. leczenia. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z HbA1c $<7\%$ bez potwierdzonej hipoglikemii, jak również w odsetku chorych z HbA1c $<7\%$.

W grupie WIL+SUL istotnie częściej obserwowano brak potwierdzonej hipoglikemii (OR=2,65 [95%CI: 1,19; 5,90]) oraz brak wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ (OR=2,39 [95%CI: 1,0005; 5,71]) w porównaniu do grupy INS+SUL.

Analiza wyników badania Forst 2015 wśród drugorzędowych punktów końcowych istotne różnice zaobserwowano w zakresie:

- zmiany HbA1c, gdzie w grupie WIL+SUL obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA1c w porównaniu do grupy INS+SUL (MD=0,32 [95%CI: 0,06; 0,58]),
- w kwestionariuszu TSQM-9 w domenie wygody stosowania gdzie zadowolenie pacjentów było większe w grupie WIL+SUL w porównaniu do terapii alternatywnej (MD=15,20 [95%CI: 8,16; 22,24]).

WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie przeprowadzono poprzez wspólny komparator (placebo) w oparciu o 2 badania RCT - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL) i LEAD-5 (INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL).

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z inusliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL (MD=1,19 (95%CI: 0,33; 2,05));

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w redukcji HbA1c oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5%.
- stosowanie WIL+MET+SUL powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do INS+MET+SUL, jednak dostępne dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET

Dodanie wildagliptyny do terapii do terapii INS±MET okazało się IS bardziej skuteczne niż terapia PLA+INS±MET w zakresie:

badanie Kothny 2013:

- średniej zmiany stężenia HbA1c od wartości początkowych (MD=-0,72 (95%CI:-0,92; -0,52));
- odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie (OR=4,82 (95%CI: 2,48; 9,35));
- odsetka chorych, którzy uzyskali HbA1c <7%:
 - z wyjściowym HbA1c ≥7% - OR=5,26 (95%CI: 2,65; 10,43);
 - z wyjściowym HbA1c pomiędzy 7 a 8% - OR=3,86 (95%CI: 1,30; 11,47);
- odsetka chorych którzy uzyskali HbA1c ≤ 6,5% - OR=3,50 (95%CI: 1,27; 9,66);

badanie Fonseca 2007 - WIL+INS vs PLC+INS:

- redukcji HbA1c o 0,7% (MD=-0,3 (95%CI: -0,32; -0,28));
- redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i nie-HDL.

Należy jednak podkreślić, że wildagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii. Nie odnotowano różnic w zakresie średniej zmiany stężenia glukozy na czczo (FPG), zmiany masy ciała czy zmiany średniej dobowej dawki insuliny.

Bezpieczeństwo

WIL vs SUL (monoterapia)

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Foley 2009 wykazała, że w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL istotnie statystycznie rzadziej występowały astenia (OR=0,40 [95% CI: 0,20; 0,79]) oraz hipoglikemią 1. stopnia (OR=0,28 [95%CI: 0,09; 0,86]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania: ≥2 epizodów hipoglikemii u 1 pacjenta, zapalenia nosogardła, grypy, bólu głowy i biegunki.

WIL + SUL vs INS + SUL

Badanie Forst 2015 w zakresie bezpieczeństwa wykazało, że epizody hipoglikemii raportowano u istotnie mniejszego odsetka pacjentów leczonych WIL+SUL niż w grupie INS+SUL (OR=0,38 [95%CI: 0,17; 0,84]).

WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego (Lukashevich 2014, LEAD-5) wskazują, iż u pacjentów leczonych terapią z wildagliptyną istotnie statystycznie częściej niż u pacjentów leczonych terapią z insuliną występowały:

- zawroty głowy – OR=16,42 (95%CI: 1,02; 262,97);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – OR=4,22 (95%CI: 1,40; 12,69);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania – OR=5,21 (95%CI: 1,2; 22,67).

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wystąpiły IS różnice.

WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET

Zgodnie z wynikami badań Fonseca 2007 i Kothny 2013w grupie pacjentów leczonych WIL+INS(±MET) w porównaniu do grupy PLA+INS(±MET) istotnie częściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, natomiast istotnie rzadziej raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

- U pacjentów leczonych WIL+INS±MET częściej niż w grupie leczonej placebo występowały zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia czy poważne zdarzenia, jednak różnice nie były IS.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Odnaleziono dokumenty FDA 2015, EMA 2013a i EMA 2013b. W dokumentach EMA opisano doniesienia o podwyższonym ryzyku wystąpienia zapalenia trzustki oraz przedrakowych zmian komórkowych zwanych metaplazją przewodu trzustkowego, oraz o braku ich potwierdzenia, a także braku zaleceń dot. zmian przyjmowania leków. Dokument FDA odnosi się do leków z grupy inhibitorów DPP-4, w którym wskazano, że mogą powodować ból stawów.

Ograniczenia

Ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono:

- analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania WIL vs. SUL;
- analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla pozostałych porównań.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent).

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy w przypadku analizy kosztów-użyteczności oraz roczny horyzont czasowy w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

W analizie uwzględniono koszty leków, podania i monitorowania leczenia oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Koszt uwzględnionych w analizie substancji czynnych oraz igieł do insulinoterapii został przedstawiony w zależności od linii leczenia, w której zostały analizowane.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

I linia leczenia:

- stosowanie WIL w miejsce SUL jest [redacted]. ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted] QALY, a z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji;

II linia leczenia:

- stosowanie WIL+ SUL jest [redacted] od INS+SUL. Różnica kosztów wyniosła [redacted] zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej;

III linia leczenia

- stosowanie WIL+SUL+MET jest [redacted] od INS+SUL+MET. Różnica kosztów wyniosła [redacted], odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Insulinoterapia

- stosowanie WIL+INS jest [redacted] od intensyfikacji INS. Różnica kosztów wyniosła [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Progowa cena zbytu netto leku Glypviso z perspektywy wspólnej wynosi [redacted]

Deterministyczna analiza wrażliwości

Największą zmienność względem wyniku podstawowego dla perspektywy NFZ obserwowano w przypadku [redacted]

[redacted] W perspektywie wspólnej największą zmienność stwierdzono [redacted]

[redacted] Wyniki analizy deterministycznej nie wpływają na wnioskowanie z analizy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

I linia leczenia

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, prawdopodobieństwa efektywności kosztowej stosowania wildagliptyny w monoterapii w miejsce SUL, przy uwzględnieniu progu opłacalności (175 926 zł/QALY), wynosi [redacted]

II linia leczenia

W przypadku subpopulacji pacjentów WIL+SUL vs INS+SUL największe różnice stwierdzono dla: z perspektywy NFZ:

[redacted]

z perspektywy wspólnej:

[redacted]

III linia leczenia

W przypadku subpopulacji pacjentów WIL+SUL+MET vs INS+SUL+MET największe różnice stwierdzono dla:

z perspektywy NFZ:

[REDAKTOWANE]

z perspektywy wspólnej:

[REDAKTOWANE]

Insulinoterapia

W przypadku subpopulacji pacjentów WIL+INS±MET vs intensyfikacja INS±MET największe różnice stwierdzono dla:

z perspektywy NFZ:

[REDAKTOWANE]

z perspektywy wspólnej:

[REDAKTOWANE]

Żaden z uwzględnionych wariantów probabilistycznej analizy wrażliwości nie wpływa na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii.

Obliczenia Agencji

Ze względu na stwierdzone błędy w formułach dyskontowania przeprowadzono obliczenia własne. Nie wpływają one na wnioskowanie.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są:

- parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowanie również do modelu analizy ekonomicznej (m.in. brak porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami);
- w analizie przyjęto roczny/2-letni horyzont czasowy, który jest niewystarczający do ekonomicznej oceny wnioskowanego leku;
- w strukturze modelu nie uwzględniono przeżywalności pacjentów, charakterystyki populacji wejściowej, czasu do włączenia kolejnego leku przeciwcukrzycowego/ dostosowania dawki (SUL).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

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. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem randomizowanych badań (RCT) wskazujących na wyższość wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w II i dalszych liniach leczenia zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu Glypviso z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania WIL nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi:

- [redacted] w II i III linii leczenia;
- [redacted] w insulinoterapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty jak w analizie ekonomicznej.

[redacted] analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Glypviso spowoduje:

- [redacted] z perspektywy NFZ;
- [redacted] kosztów [redacted]

W analizie wrażliwości największy wpływ [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, wskazując na możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych [redacted]

[redacted]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli [redacted]

[redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono poniższe publikacje dotyczące praktyki klinicznej w leczeniu cukrzycy typu 2:

- American Diabetes Association (ADA) 2023 (USA);
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2022 (Polska);
- American Diabetes Association / European Association for Study of Diabetes (ADA/EASD) 2022;
- National Institute for Health and Care (NICE) 2015, aktualizacja 2022 (Wielka Brytania).

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że lekiem pierwszej linii stosowanym w cukrzycy jest metformina, chyba że istnieją przeciwwskazania lub terapia metforminą jest źle tolerowana przez pacjenta (PTD 2022, NICE 2015/2022, ADA 2023).

Inhibitory DPP-4 w monoterapii są zalecane głównie w przypadku przeciwwskazań dotyczących stosowania metforminy (PTD 2022, NICE 2015/2022). Większość wytycznych rekomenduje stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii złożonej dwu- lub trójskładnikowej, najczęściej w skojarzeniu z metforminą lub innym lekiem przeciwcukrzycowym w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do metforminy (PTD 2022, NICE 2015/2022).

Zgodnie z wytycznymi inhibitory DPP-4 znajdują zastosowanie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, począwszy od monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), poprzez terapię złożoną dwuskładnikową, aż do terapii trójskładnikowej stosowanej na 3. i 4. etapie leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022, NICE 2015/2022). Niektóre wytyczne rekomendują

także stosowanie inhibitorów DPP-4 w przypadku niektórych subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, tj. u chorych z niewydolnością serca, u osób z nasiloną otyłością lub wysokim ryzykiem, związanym z występowaniem niedocukrzeń (PTD 2022).

W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR- γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (PTD 2022).

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, należy rozważyć terapię opartą na insulynie (NICE 2015/2022).

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 15 rekomendacji pozytywnych i 5 rekomendacji negatywnych dla wildagliptyny (Galvus/Jalra):

- Haute Autorité de Santé - HAS 2021/ 2015/ 2014a/ 2014b/ 2012/ 2011/ 2008;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2017/ 2016/ 2013/ 2010;
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2013/ 2012/ 2009/ 2007;
- All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2013/ 2012.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zmniejszanie przez wildagliptynę poziomu HbA1c czy nie gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorami (hipoteza *non-inferiority*) oraz zbliżony koszt w porównaniu do komparatorów.

W rekomendacjach negatywnych (HAS 2021, HAS 2015, HAS 2014a, HAS 2012, PBAC 2013) zwraca się głównie uwagę na nieustaloną skuteczność wildagliptyny w niektórych populacjach oraz błędy metodologiczne w analizach wnioskodawców, jak nieprawidłowo dobrany komparator.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Glypviso jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.12.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2114.2022.2.JDZ) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Glypviso (wildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385 we wskazaniu: do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2: w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji; w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii

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. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 19/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Glypvilo (vildagliptinum) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu II.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Glypvilo (vildagliptinum) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu II.
2. Raport nr: OT.4230.15.2022 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Glypvilo (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 lutego 2023 r.