

# Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetso<sup>®</sup>) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Dodatkowy komentarz i uzupełnienie analiz  
HTA po opublikowaniu analizy weryfikacyjnej  
dla Vimetso i Glypvilo oraz spotkania z AOTMiT

Warszawa, 2023

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA Polska sp. z o.o.

**Zamawiający**

KRKA Polska sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa

# Spis treści

|          |                                |           |
|----------|--------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Komparatory</b> .....       | <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <b>Populacja</b> .....         | <b>6</b>  |
| <b>3</b> | <b>Model ekonomiczny</b> ..... | <b>7</b>  |
| 3.1      | Jakość modelu .....            | 7         |
| 3.2      | Model BIA.....                 | 7         |
|          | <b>Spis tabel</b> .....        | <b>8</b>  |
|          | <b>Spis rycin</b> .....        | <b>9</b>  |
|          | <b>Bibliografia</b> .....      | <b>10</b> |

# 1 Komparatory

Zgodnie z rozdz. 3.1.2.2, 3.6, 10 i 11 AWA Vimetso analitycy AOTMiT zgłaszają uwagi odnośnie braku uwzględnienia akarbozy, inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 w gronie komparatorów, a brak przeprowadzenia porównań z wymienionymi lekami w ramach analizy klinicznej (rozdz. 4.1.1) i ekonomicznej (rozdz. 5.3, 5.3.1), jak również brak uwzględnienia tych leków w analizie wpływu na budżet (rozdz. 6.1.2, 6.3, 6.3.1) wydaje się mieć znaczący wpływ na wnioskowanie o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Uwagi dotyczące braku akarbozy, inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 w gronie komparatorów uwzględniono również w AWA Glypviso (rozdz. 3.6, 4.1.1, 5.4, 6.3.1, 10, 11). Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko odnośnie wyboru komparatorów, tym bardziej mając na uwadze opinię eksperta - prof. Leszka Czupryniaka, przedstawioną na spotkaniu z AOTMiT 7 lutego 2023 roku, w związku z czym poniżej przedstawiono poszerzone uzasadnienie wyboru komparatorów dla sitagliptyny w połączeniu z metforminą (Maymeti®).

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, przy czym zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię, przy czym źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in. **analiza rynku sprzedaży leków** lub **wytyczne praktyki klinicznej** (AOTMiT 2016).

Leki należące do agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 finansowane są ze środków publicznych w Polsce w bardzo ściśle określonej populacji, tj. u chorych z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5$  %, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (tylko agoniści GLP-1) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 (2 w przypadku agonistów GLP-1) lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość (tylko flozyny). Wskazania refundacyjne dla agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 są znacznie węższe niż wnioskowane wskazanie dla sitagliptyny w połączeniu z metforminą. Pozycjonowanie kliniczne leków z grupy inhibitorów DPP-4 oraz inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jest całkowicie rozbieżne. W przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego leki z grup iSGLT-2 i aGLP-1 są preferowane i nie ma dla nich alternatywnej opcji terapeutycznej. Inhibitory DPP-4 są lekami do stosowania w początkowym okresie leczenia, jako alternatywa dla pochodnych sulfonilomocznika, w porównaniu do których podobnie obniżają poziom HbA1c (w badaniach bezpośrednio porównujących te opcje). Leki z grupy inhibitorów DPP-4 nie będą zastępować leków z grupy iSGLT-2 ani aGLP-1 stosowanych na kolejnych etapach leczenia. Sprowadzenie 3 grup lekowych (iDPP-4, iSGLT-2 i aGLP-1) do jednego koszyka lekowego stosowanego wymiennie jest niezgodne z profilem skuteczności i bezpieczeństwa tych grup lekowych oraz wytycznymi klinicznymi. W związku z całkowicie odmiennym profilem docelowego pacjenta, **agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla sitagliptyny w połączeniu z metforminą.**

Zgodnie z zaprezentowanym w AWA Vimetso rysunkiem nr 1 (*Stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu cukrzycy - rozpowszechnienie*), akarboza stanowi 1,87% rynku, a pochodne sulfonylomocznika - 26,26%. Według danych DGL za 2021 r. (DGL 2021) sprzedaż akarbozy stanowi ok. 0,8% wszystkich OADs (w tym GLP-1) w odniesieniu do liczby sprzedanych DDD. Wyniki badania Witek 2012, dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na cukrzycę w Polsce (program pilotażowy), również sugerują niskie zużycie akarbozy w Polsce. Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” (NFZ 2019) w latach 2013-2018 obserwowano spadek (o ok. 16%) liczby pacjentów przyjmujących akarbozę (z 84,5 tys. w 2013 r. do 70,9 tys. w 2018 r.). **Dodatkowo, należy zaznaczyć, że aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), podobnie jak wytyczne z 2021 roku (PTD 2021), nie uwzględniają stosowania akarbozy na żadnym etapie leczenia cukrzycy typu 2.** Akarboza nie była definiowana jako komparator w żadnym ze zidentyfikowanych raportów HTA opublikowanych na stronie AOTMiT dla interwencji stosowanych w cukrzycy typu 2, w tym również w analizach ocenianych przez AOTMiT dla oryginalnego produktu Janumet® (AWA do zlecenia 136/2014) akarboza nie była oczekiwana jako komparator. Tym bardziej aktualnie, nie jest to odpowiedni komparator, ze względu na usunięcie leku z wytycznych PTD i zmniejszające się z roku na rok realne zużycie (AWA Vimetso). Wskazuje to na co najwyżej historyczne znaczenie akarbozy jako komparatora. Z uwagi na powyższe fakty, można wnioskować, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki przeciwcukrzycowe, w tym sitagliptynę, a brak akarbozy jako komparatora nie może wpływać na ocenę wartości klinicznej sitagliptyny w połączeniu z metforminą. Hipotetyczne porównanie leku Maymetsi z akarbożą w skojarzeniu z metforminą oferuje chorym skuteczne i rekomendowane leczenie oraz generuje oszczędności dla płatnika oraz chorego. Poniżej przedstawiono roczne koszty terapii z uwzględnieniem DDD wg WHO. Na każdego pacjenta, który zamieni terapię akarbożą w skojarzeniu z metforminą na lek Maymetsi

Tab. 1. Porównanie kosztów Maymetsi vs akarboza (PLN/rok).

| Substancja czynna    | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ + pacjent |
|----------------------|-----------------|---------------------------|
| Maymetsi             | ████████        | ████████                  |
| Akarboza+metformina* | 580,82          | 922,71                    |
| Różnica              | ████████        | ████████                  |

\* uwzględniono średni ważony udziałem w rynku koszt metforminy za mg (na podstawie opakowań zawierających tabletki 850 mg i 1000 mg odpowiadających zawartości metforminy w opakowaniach Maymetsi) oraz konserwatywnie niższą dawkę dobową metforminy 850 mg/2xd.

**Tab. 2. Zestawienie argumentów za wykluczeniem akarbozy, inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako komparatorów dla sitagliptyny.**

| Komparator oczekiwany przez AOTMIT | Argumenty za wykluczeniem leków jako komparatorów   |
|------------------------------------|---|
| akarboza                           | Od 2021 r. lek nierekomendowany w wytycznych.<br>Najmniejsza siła działania hipoglikemizującego wśród leków wymienianych w wytycznych PTD do 2020 roku.<br>Koskewentnie zmniejszający się udział w rynku.<br>Koszt terapii wyższy niż w przypadku leku Maymeti. |
| iSGLT-2 i aGLP-1                   | Refundacja wyłącznie u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.<br>Od 2020 r. leki preferowane w wytycznych w przypadku ChSN lub PChN.<br>Duża siła działania hipoglikemizującego.  |

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym wytyczne kliniczne, dostępność refundowanych opcji terapeutycznych oraz przytoczone powyżej argumenty, jako jedyne realne (najbardziej odpowiednie) komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

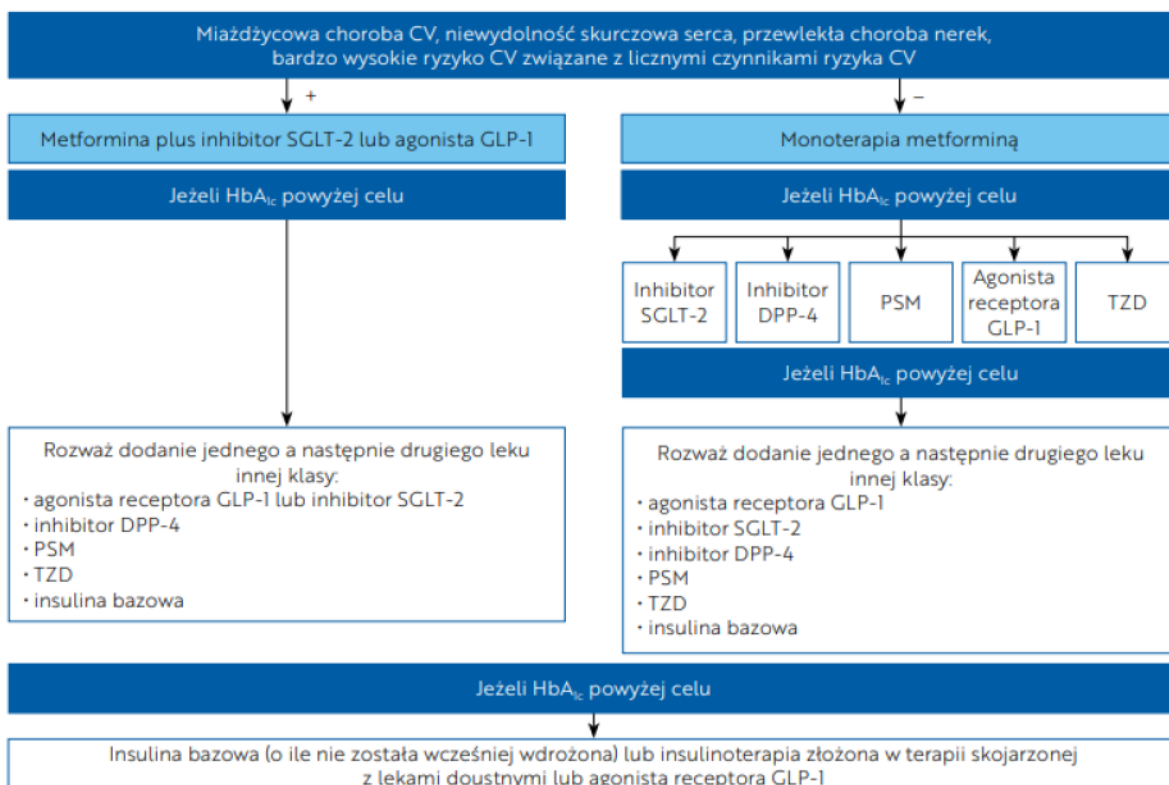
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną** (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego Maymeti*).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 4.1 Analizy problemu decyzyjnego i rozwinięto w uzupełnieniu analiz względem minimalnych wymagań. W celu uniknięcia zbędnych powtórzeń zrezygnowano z przedstawienia w każdej części raportu uzasadnienia dla braku przeprowadzenia analiz w przypadku leków nieuznanych za komparatory.

## 2 Populacja

W rozdz. 3.1.2.2 AWA Vimetso analitycy AOTMiT wskazują na brak porównania WIL+MET vs INS+MET u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą MET+SU. Problem ten w opinii analityków AOTMiT jest adekwatny również dla produktu Maymeti®, co wyjaśniono już wcześniej - na etapie uzupełnienia względem minimalnych wymagań. Zgodnie z wytycznymi PTD 2022, w przypadku nieskuteczności terapii rekomendowane jest dołączenie kolejnego leku z innej klasy, a nie wymiana stosowanego dotychczas nieskutecznego leczenia na inne - patrz rycina poniżej. W związku z tym, wybór interwencji SITA+SU+MET w przypadku nieskuteczności SU+MET wydaje się prawidłowy, podobnie jak wybór komparatora INS+MET+SU. Takie samo podejście zastosowano w analizach ocenianych przez AOTMiT dla oryginalnego produktu Janumet® (AWA do zlecenia 136/2014) i wówczas nie zgłaszano uwag odnośnie braku porównania SITA+MET vs INS+MET po nieskuteczności SU+MET. Zakładając usunięcie z terapii (lub redukcję dawki) pochodnej sulfonylomocznika po dołączeniu sitagliptyny lub insuliny można spodziewać się takich samych wyników klinicznych i ekonomicznych jak w przypadku zaprezentowanego w raporcie HTA porównania SITA+MET+SU vs INS+MET+SU - efekty/koszty metforminy i pochodnej sulfonylomocznika znoszą się (przy założeniu takich samych dawek w obu ramionach), a jedyne różnice pomiędzy grupami wynikają z porównania SITA vs INS.

Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).



## 3 Model ekonomiczny

### 3.1 Jakość modelu

Analitycy AOTMiT wskazują, że nie zidentyfikowali błędów danych wejściowych (rozdz. 5.3.2. AWA Vimetso). Zgodnie z uzupełnieniem analiz względem minimalnych wymagań znacznie rozszerzono liczbę wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości. Podobnie, progową urzędową cenę zbytu w przypadku analiz minimalizacji kosztów uzupełniono na etapie uzupełnień względem minimalnych wymagań.

W raporcie dla Maymetsi® przeprowadzono wyłącznie analizy minimalizacji kosztów, w związku z czym ograniczenia/wątpliwości związane z długością horyzontu czasowego analizy, uwzględnieniem przeżywalności, dyskontowaniem i generowaniem wykresów probabilistycznej analizy wrażliwości nie dotyczą analiz dla Maymetsi®.

W związku z powyższym, wydaje się, że ograniczenia modelu dla leku Maymetsi® wskazane przez analityków AOTMiT zostały naprawione już na etapie uzupełnienia względem minimalnych wymagań.

Zgodnie z rozdz. 6.3.3 AWA Glypvilo (dotyczy BIA) przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 3.2 Model BIA

Wybór komparatorów oraz wykluczenie leków, które nie są technologiami zastępowanymi przez lek Maymetsi powoduje, że analiza wpływu na budżet nie obejmuje wszystkich wymienianych technologii stosowanych w cukrzycy typu 2. Jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

W analizie wpływu na budżet nie jest zasadne różnicowanie parametrów, takich jak odpowiedź na leczenie, przestrzeganie zaleceń lekarskich, intensywność czy deeskalacja leczenia, a już tym bardziej śmiertelność w horyzoncie analizy wpływu na budżet w ramach scenariusza nowego i istniejącego ze względu na brak danych potwierdzających zasadność takiego podejścia (AWA Vimetso, rozdz. 6.3.1). Dla analizowanego problemu decyzyjnego próby budowania alternatywnych modeli w oparciu o szereg hipotetycznych parametrów nie podnoszą jakości oraz wiarygodności analiz, a wprowadzają dodatkową niepewność oszacowań.

W oszacowaniach populacji docelowej nie zidentyfikowano bardziej wiarygodnych niż wykorzystane w raporcie HTA danych (NFZ 2019). Prezentowane przez analityków dane (AWA Vimetso, rozdz. 3.3), pochodzące z nieopublikowanych baz danych, mogą stanowić element walidacyjny, jednak analitycy agencji nie wskazują sposobu ani źródeł, które mogłyby być wykorzystane alternatywnie. Przytoczone przez analityków dane wskazują, że „maksymalna populacja docelowa w oparciu o dane rzeczywiste może wynosić około [REDACTED]”. W analizie przedłożonej agencji przedstawiono wyniki w zakresie [REDACTED], są to więc wyniki spójne z oszacowaniami Agencji.



## Spis tabel

|   |   |
|---|---|
| Tab. 1. Porównanie kosztów Maymeti vs akarboza (PLN/rok). .....   | 4 |
| Tab. 2. Zestawienie argumentów za wykluczeniem akarbozy, inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako komparatorów dla sitagliptyny..... | 5 |

## Spis rycin

|   |   |
|---|---|
| Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022). ..... | 6 |
|---|---|

## Bibliografia

- APD Maymetsi [redacted] Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AWA Vimetso Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30.01.2023 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/117/AWA/2023\\_02\\_01\\_OT\\_AWA\\_Vimetso\\_MZ\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/117/AWA/2023_02_01_OT_AWA_Vimetso_MZ_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp 08.02.2023 r.].
- DGL 2021 Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html>
- NFZ 2019 NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca> [dostęp 05.01.2023 r.].
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
- PTD 2022 Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*, 2022; 2 (1): 1-134. <https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf> [dostęp 05.01.2023 r.].
- PTD 2021 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2021). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. *Diabetologia Praktyczna*, 2021, 7(1), 1-121.
- Rozporządzenie MZ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Witek 2012 Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study.

Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program  
pilotażowy Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.