



Rekomendacja nr 24/2023

z dnia 21 marca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Maymetsi (sitagliptyna + metformina) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 850 mg,
- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 1000 mg,

we wskazaniach:

- do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną,
- do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii,

w istniejącej grupie limitowej 258.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4” i wydawanie z odpłatnością 30% pod warunkiem obniżenia ceny.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 850 mg,
- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 1000 mg,

we wskazaniu:

- w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ ,

w istniejącej grupie limitowej 258.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4” i wydawanie z odpłatnością 30%.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt Maymetsi od stycznia 2023 r. jest refundowany w ramach grupy limitowej „258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4”, we wskazaniu: w doustnej terapii, 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).

Przedmiotowa rekomendacja dotyczy objęcia refundacją wszystkich zarejestrowanych wskazań do stosowania.

Analiza skuteczności klinicznej sitagliptyny (SITA) w porównaniu z inuliną bazową (INS) jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika w populacji pacjentów, u których terapia MET+SUL nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii, przeprowadzona w oparciu o badania RCT - Hermansen 2007, Moses 2016 (SITA +SUL ± MET vs. PLC +SUL ± MET) i LEAD-5 (INS +SUL +MET vs. PLC +SUL +MET) na podstawie porównania pośredniego wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść SITA w zakresie redukcji FPG oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali HbA1c<7,0%.

Skuteczność stosowania sitagliptyny w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną oparto na wynikach badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010. Wykazano istotnie statystycznie różnice na korzyść SITA w porównaniu z PLC w zakresie redukcji HbA1c, redukcji FPG oraz wzrostu dobowej dawki insuliny. Jednak w ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano rozbieżne wyniki w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i hipoglikemii objawowej. Analizując powyższe należy podkreślić, że sitagliptyna porównywana była z placebo, a nie intensyfikacją insulinoaterapii.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono porównań z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +SUL+MET oraz inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +SUL+MET u pacjentów, u których terapia pochodną sulfonilomocznika i metforminą okazała się nieskuteczna oraz w populacji pacjentów, u których metformina w maksymalnej tolerowanej dawce była niewystarczająca do uzyskania kontroli glikemii oraz u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemii podczas terapii metforminą w maksymalnej dawce oraz agonistą receptora PPARγ (pioglitazonem). Brak uwzględnienia w analizie powyższych komparatorów wpływa na niepewność wnioskowania w zakresie relatywnej skuteczności ocenianego leku względem komparatorów.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że:

- stosowanie SITA+MET+SUL jest [] od INS+MET+SUL w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Różnica kosztów w rocznym horyzoncie wyniosła [] zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.
- stosowanie SITA+INS+MET jest [] od INS+MET w populacji pacjentów stosujących insulinoaterapię. Różnica kosztów w rocznym horyzoncie wyniosła [] zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Na niepewność oszacowań wpływa m.in. fakt, że wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona oraz brak porównania ze wszystkimi komparatorami.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej,

zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej przy założeniu, że lek zastępowałby komparatory. Natomiast stosowanie produktu złożonego Maymetsi w miejsce terapii prowadzonej z wykorzystaniem dwóch produktów jednoskładnikowych skutkuje [REDAKTOWANE] dopłaty pacjenta, co nie znajduje uzasadnienia w dowodach naukowych.

Do najważniejszych ograniczeń, które wpływają na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet należą założenia przyjęte w modelowaniu dotyczące stosowania się do zaleceń (tzw. compliance), linii leczenia, intensyfikacja oraz deeskalacji leczenia.

W opinii Prezesa, biorąc pod uwagę przedstawione dowody naukowe, wraz z ich niepewnością oszacowań, a także stanowisko Rady Przejrzystości finansowanie ocenianej technologii lekowej jest uzasadnione pod warunkiem obniżenia ceny, z wyłączeniem wskazania dotyczącego leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ). Ze względu na możliwy wzrost dopłaty pacjenta oraz niepewności oszacowań wydatków płatnika wynikających z rozszerzenia wskazań, a tym samym zwiększenia populacji, zasadne jest obniżenie ceny co najmniej o poziom różnicy w dopłacie pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych.

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. [REDAKTOWANE]

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 wykorzystaniem produktów leczniczych stosowanych w cukrzycy, niezależnie od typu.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. cukrzyca typu 2 zalecają terapię z zastosowaniem metforminy w pierwszej linii leczenia. W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia do metforminy należy dodać kolejny lek hipoglikemizujący: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, glitazony (pioglitazon), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza). U pacjentów z istniejącym ryzykiem ze strony układu sercowo-naczyniowego, chorobami nerek, otyłością zaleca się jako drugi lek stosowanie inhibitora SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1. Przy nieskuteczności terapii dwulekowej należy dodać trzeci lek z innej grupy spośród wyżej wymienionych lub insulinę bazową.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2023 r. poz.13), 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 (SITA+MET) wskazał:

- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika - sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs. insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (SITA+MET+SUL vs. INS+MET+SUL),
- w populacji pacjentów stosujących insulinę w skojarzeniu z metforminą – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insulinoterapią vs. intensyfikacja insulinoterapii w skojarzeniu z metforminą (SITA+INS+MET vs. INS+MET).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia MET, u których nie są aktualnie refundowane leki zawierające inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i wildagliptyna), tj. pacjenci z wartością HbA_{1c} ≤ 7% przez co najmniej 3 miesiące należało przedstawić również porównanie SITA+MET z SUL+MET.

Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) + SUL+MET oraz inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +SUL+MET u pacjentów, u których terapia pochodną sulfonilomocznika i metforminą okazała się nieskuteczna oraz w populacji pacjentów, u których metformina w maksymalnej tolerowanej dawce była niewystarczająca do uzyskania kontroli glikemii oraz u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemii podczas terapii metforminą w maksymalnej dawce oraz agonistą receptora PPAR γ (pioglitazonem).

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Maymetsi zawiera dwa leki przeciwcukrzycowe o komplementarnych mechanizmach działania, w celu zapewnienia lepszej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- sitagliptynę, będącą inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4);
- chlorowodorek metforminy - lek z grupy biguanidów.

Sitagliptyna, hamując enzym DPP-4, zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wątrobowego wytwarzania glukozy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Maymetsi jest wskazany u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą;
- do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ ;
- do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej 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:

SITA+SUL± MET vs. PLC+SUL± MET

- Hermansen 2007 – wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie. Do badania włączono 222 stosujących SITA oraz 219 pacjentów stosujących PLC. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad;
- Moses 2016 - wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono 213 pacjentów do grupy SITA i 214 pacjentów do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 4 pkt wg skali Jadad;

INS+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;

SITA +INS ±MET vs. PLC +INS ±MET

- Mathieu 2015 – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono po 329 pacjentów do grupy SITA, jak również do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 4 pkt wg skali Jadad;
- Vilsbøll 2010 - międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono 322 pacjentów do grupy SITA oraz 319 pacjentów do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 24 tygodni. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad;

Skuteczność kliniczna

SITA +SUL ± MET vs. INS +SUL ± MET

Porównanie pośrednie w oparciu o badania Hermansen 2007, Moses 2016, LEAD-5

Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z inusliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała istotnie statystycznie różnice na niekorzyść SITA w zakresie:

- odsetka pacjentów, którzy uzyskali HbA1c<7,0% - OR= 9,24 (95%CI: 1,38, 61,66);
- redukcji stężenia glukozy na czczo (FPG, ang. *fasting plasma glucose*) - MD=22,53 mg/dl (95%CI: 8,51; 36,55);

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami SITA i INS w zakresie zmiany masy i redukcji poziomu HbA1c.

SITA +MET +INS vs. PLC +MET +INS

Metaanaliza części wyników badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010

Wyniki metaanalizy wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść SITA w porównaniu z PLC w zakresie:

- redukcji HbA1c - MD=-0,50% (95%CI: -0,70; -0,30);
- redukcji FPG
 - MD=-0,60 mmol/l (95%CI: -1,03; -0,17) (Mathieu 2015);
 - MD=-15,00 mg/dl (95%CI: -22,49; -7,51) (Vilsbøll 2010);
- wzrostu dobowej dawki insuliny - MD=-4,8 (95%CI: -8,37; -1,23) (Mathieu 2015).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie zmiany masy ciała (Mathieu 2015) oraz w odsetkach chorych osiągających HbA1c <7%.

Należy jednak podkreślić, że sitagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii.

Bezpieczeństwo

SITA +MET ±INS vs. PLC +MET ±INS

Analiza bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z inusliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała, że nie ma istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywalnymi schematami leczenia w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (jakichkolwiek, ciężkich i prowadzących do przerwania leczenia), w tym hipoglikemii, hipoglikemii ciężkiej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, biegunki, nudności i wymiotów.

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

Analiza wyników badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 w zakresie bezpieczeństwa wykazała:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie SITA +MET ±INS, niż w grupie PLC +MET ±INS (OR=1,45 (95%CI: 1,06; 1,98)) (Vilsbøll 2010);
 - istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania hipoglikemii (OR=0,51 (95%CI: 0,37; 0,70)) i hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 (95%CI: 0,32; 0,84)) w grupie badanej niż kontrolnej (Mathieu 2015);
 - rozbieżne wyniki w zakresie występowania:
zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:
 - Mathieu 2015 - istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SITA w porównaniu do placebo (OR=0,60 (95%CI: 0,40; 0,90));
 - Vilsbøll 2010 - istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SITA, niż PLC (OR=1,99 (95%CI: 1,21; 3,27));
- hipoglikemii objawowej
- Mathieu 2015 - istotnie statystycznie mniejszą w grupie sitagliptyny, niż w grupie placebo częstość występowania hipoglikemii objawowej (OR=0,58 (95%CI: 0,41; 0,81));
 - Vilsbøll 2010 - istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii objawowej w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=2,16 (95%CI: 1,30; 3,59))

- nieistotne statystycznie różnice między ocenianymi grupami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz występowania ciężkiej hipoglikemii.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania produktów leczniczych zawierających sitagliptynę i metforminę. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły zwiększonego stężenia glukozy we krwi/hiperglikemii (1 432 zgłoszeń).

Odnaleziono komunikat bezpieczeństwa FDA dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki oraz zmian przednowotworowych trzustki w przypadku stosowania leków inkretynowych u chorych z cukrzycą typu 2 (FDA 2013), a także komunikat dotyczący możliwości wystąpienia silnych bólów stawów podczas terapii inhibitorem DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu 2 (FDA 2015).

Ustalono, że zdarzały się przypadki silnego bólu stawów związanego ze stosowaniem inhibitorów DPP-4 (początek objawów występował w różnym czasie, między pierwszym dniem terapii, a latami od jej rozpoczęcia). Po odstawieniu przez pacjentów leku będącego inhibitorem DPP-4 objawy ustąpiły, zazwyczaj w ciągu mniej niż miesiąca. U niektórych pacjentów ponownie wystąpił silny ból stawów po wznowieniu stosowania tego samego leku lub innego inhibitora DPP-4.

W komunikacie zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia również zapalenia trzustki, niskiego poziomu cukru we krwi oraz reakcji alergicznych.

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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjent).

W analizie uwzględniono koszty leków, podania i monitorowania leczenia oraz koszty zdarzeń niepożądanych (wzrostu masy ciała, hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie SITA+MET+SUL jest [redacted] od INS+MET+SUL w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Różnica kosztów w rocznym horyzoncie wyniosła [redacted], odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.
- stosowanie SITA+INS+MET jest [redacted] od INS+MET w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię. Różnica kosztów w rocznym horyzoncie wyniosła [redacted], odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Urzędowa cena zbytu Maymetsi:

populacja po niepowodzenie MET+SUL

- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania SITA+MET+SUL jest nie wyższy od kosztu stosowania INS+SUL+MET wynosi [redacted]

populacja pacjentów stosujących INS

- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania SITA+INS+MET nie jest wyższy od kosztu stosowania INS+MET [redacted]
- z perspektywy NFZ, przy której koszt stosowania SITA+INS+MET nie jest wyższy od [redacted]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowanie również dla modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej (m.in. brak porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami);

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 populacji pacjentów po niepowodzeniu MET+SUL oraz w populacji pacjentów stosujących INS (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii), zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wg oszacowań art. 13 ust. 2 urzędowa cena zbytu leku Maymetsi nie jest wyższa [redacted]

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) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty terapii i koszty zdarzeń niepożądanych. Wśród kosztów terapii uwzględniono koszty substancji czynnych (sitagliptyna, insulina, pochodna sulfonilomocznika i metformina), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi, tj. pasków i lancetów. W modelu uwzględniono zdarzenia związane ze stosowaną terapią: epizody hipoglikemii, epizody ciężkiej hipoglikemii oraz wzrost masy ciała.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Maymetsi spowoduje zmniejszenie kosztów:

- z perspektywy NFZ [redacted] w I roku oraz o [redacted] w II roku;
- z perspektywy wspólnej [redacted] zł w I roku oraz o [redacted] PLN w II roku.

Wydatki związane wyłącznie z kosztem Maymetsi wyniosą w wariancie prawdopodobnym:

- [redacted] w I. roku refundacji;
- [redacted] w II. roku refundacji.

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet mają wpływ przyjęte założenia dotyczące m.in.:

- pełnej odpowiedzi na leczenie pacjentów;
- częste zmiany podejścia polegające na intensyfikacji leczenia lub czasowej deeskalacji.

Ponadto należy mieć na względzie ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej oraz inne ograniczenia przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

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, która wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych cetuksymabu oraz paliwizumabu. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

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

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2022 (Polska);
- National Institute for Health and Care (NICE) 2015, aktualizacja 2022 (Wielka Brytania);
- American Association Of Clinical Endocrinologist (AAACE) 2022 (USA);
- American Diabetes Association / European Association for Study of Diabetes (ADA/EASD), 2022;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACG) 2022 (Australia);
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (DCCPGEC) 2020 (Kanada);

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/ aktualizacja 2022, AAACE 2022, RACG 2022).

W przypadku konieczności zintensyfikowania leczenia hipoglikemizującego (monoterapia metforminą nie pozwala uzyskać celów związanych z kontrolą glikemii), do metforminy należy dodać inne leki. Dobór leku zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta, związanych m.in. z istnieniem ryzyka lub chorób układu sercowo-naczyniowego, przewlekłej choroby nerek, otyłości (PTD 2022, AAACE 2022, DCCPGEC 2020). U pacjentów z istniejącym ryzykiem ze strony układu sercowo-naczyniowego, chorobami nerek, otyłością wytyczne zgodnie zalecają jako drugi lek stosowanie inhibitora SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1.

U pacjentów bez ww. ryzyka, u których nie da się uzyskać celów związanych z kontrolą glikemii, obok metforminy należy wprowadzić drugi lek hipoglikemizujący:

- pochodną sulfonylomocznika (PTD 2022, NICE 2015/ 2022),
- inhibitor DPP-4 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AAACE 2022, DCCPGEC 2020),
- inhibitor SGLT-2 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AAACE 2022, DCCPGEC 2020),
- agonistę receptora GLP-1 (PTD 2022, AAACE 2022, DCCPGEC 2020),
- pioglitazon (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, DCCPGEC 2020) lub
- akarbozę (DCCPGEC 2020).

Przy nieskuteczności terapii dwulekowej należy dodać trzeci lek z innej grupy spośród wyżej wymienionych lub insulinę bazową (NICE 2015/ 2022). Wytyczne brytyjskie NICE 2015/ 2022 wskazują,

że jeżeli terapia trójlekowa nie przynosi skutku, warto rozważyć zmianę jednego z leków na agonistę receptora GLP-1.

Odnosząc się to kwestii rozpoczynania terapii insuliną, wytyczne NICE 2015/2022 zalecają kontynuację podawania metforminy oraz zrewidowanie konieczności stosowania innych leków obniżających stężenie glukozy.

Zgodnie z wytycznymi AACE 2022, u pacjentów leczonych insuliną bazową bez uzyskania celu terapeutycznego, należy dodać agonistę receptora GLP-1 lub zmienić terapię na skojarzenie w stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje dla preparatów sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą:

- Scottish Medicines Consortium - SMC 2010a (pozytywna warunkowa) SMC 2010b (pozytywna);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2010 (pozytywna);
- Haute Autorité de Santé - HAS 2021 (pozytywna);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2015a (pozytywna), PBAC 2015b (negatywna).

Odnaleziono jedną pozytywną warunkową rekomendację odnoszącą się do pacjentów, dla których metformina w monoterapii była niewystarczająca do uzyskania właściwej kontroli glikemii lub pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą (SMC 2010a). Ograniczenia odnosiły się do populacji leczonej wskazując, że sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest właściwą opcją terapeutyczną tylko wówczas, gdy dodanie pochodnych sulfonilomocznika do monoterapii metforminą jest niewłaściwe. Sitagliptyna stanowi alternatywę dla innych substancji czynnych takich jak tiazolidynediony.

Dla terapii trójlekowej, w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika u pacjentów, u których terapia pochodną sulfonilomocznika i metforminą była niewystarczająca, odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2010 b, CADTH 2010, HAS 2021 oraz PBAC 2015a).

Dla terapii trójlekowej, w skojarzeniu z insuliną u pacjentów, u których stosowanie insuliny z metforminą okazało się niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii, odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2021) oraz jedną negatywną (PBAC 2015b). PBAC uznał, że przedstawione dane są niewystarczające aby wnioskować o tym, że oceniana interwencja jest nie gorsza niż dapagliflozyna w zakresie skuteczności (mierzonej jako redukcja HbA1c) oraz redukcji średniej dobowej dawki insuliny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy:

- Maymetsi 50 + 1000 mg jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).
[redacted]
- Maymetsi 50 + 850 mg jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). [redacted]
[redacted]

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.11.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2113.2022.2.JDZ, PLR.4500.2113.2022.2.JDZ) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571; Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557 we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych 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 25/2023 z dnia 13 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Maymetsi (sitagliptyna + metformina) we wskazaniu: leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2023 z dnia 13 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Maymetsi (sitagliptyna + metformina) we wskazaniu: leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych;
2. Raport nr: OT.4230.13.2022 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Maymetsi (sitagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27 lutego 2023 r.