



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 19/2023 z dnia 20 lutego 2023 roku
w sprawie oceny leku Glypviso (vildagliptinum) we wskazaniu:
leczenie cukrzycy typu II

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Glypviso (vildagliptinum) 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 insuliny, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii,*

jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Glypviso (vildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385 w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z ChPL vildagliptyna jest wskazana 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 insuliny, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii*

Lek jest aktualnie refundowany 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). Aktualny wniosek obejmuje, zatem, rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych.

Dowody naukowe

Lekami aktualnie finansowanymi ze środków publicznych w Polsce, mogącymi stanowić komparator dla wildagliptyny są metformina, acarbose, glukagon, gliclazid, glimepirid, glipizid, canagliflozin, dapagliflozin, dulaglutid, empagliflozin, insulinum aspartum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum, semaglutid, sitagliptin, oraz sitagliptin + metformini hydrochloridum..

Odnaleziono jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące wildagliptynę (WIL) vs pochodną sulfonilomocznika (SUL) – Foley 2009, jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące WIL+SUL vs INS+SUL – Forst 2015; dwa badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie WIL+metformina(MET)+SUL vs INS (insulina)+MET+SUL za pomocą wspólnego komparatora – Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs PLA(placebo)+MET+SUL) i badanie LEAD-5 (GLA-insulina glargine+MET+SUL vs PLA+MET+SUL); dwa badania RCT bezpośrednio porównujące WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET – Fonseca 2007 i Kothny 2013 (nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii). Odnaleziono też kilka badań wtórnych.

Porównanie WIL vs SUL wykazało, że w zakresie zmiany poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do końca badania w populacji per protocol nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SUL pod względem stopnia redukcji HbA1c. Odsetek chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$, którzy osiągnęli HbA1c $< 7\%$ po 104 tyg. leczenia w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL był istotnie statystycznie niższy. Obserwowano też istotne różnice w zakresie stężenia glukozy w osoczu na czczo która była istotnie mniejsza w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL, stężenia proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, gdzie w grupie WIL obserwowano redukcję natomiast w grupie SUL wzrost, wzrost stężenia insuliny na czczo w grupie WIL był istotnie statystycznie niż w grupie SUL.

Przy porównaniu WIL+SUL vs INS+SUL nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL w częstości występowania pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego (odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c $< 7\%$ bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała

≥3% po 24 tyg.). W grupie WIL+SUL istotnie częściej obserwowano brak potwierdzonej hipoglikemii oraz brak wzrostu masy ciała ≥3%.

Porównanie pośrednie WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL za pomocą wspólnego komparatora wykazało 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% oraz istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL.

W odniesieniu do badań porównujących WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET dodanie wildagliptyny do terapii INS±MET okazało się bardziej skuteczne niż terapia PLA+INS±MET w zakresie:

- średniej zmiany stężenia HbA1c od wartości początkowych,
- odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie,
- odsetka chorych, którzy uzyskali HbA1c (z wyjściowym HbA1c ≥7%) oraz z wyjściowym HbA1c pomiędzy 7 a 8%),
- odsetka chorych którzy uzyskali HbA1c ≤ 6,5%,
- redukcji HbA1c o 0,7% (Fonseca 2007: WIL+INS vs PLA+INS),
- redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i nie-HDL (Fonseca 2007: WIL+INS vs PLA+INS).

Należy jednak pamiętać, że wildagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii.

W odniesieniu do analiz bezpieczeństwa w/wym badań można ogólnie stwierdzić, że nie obserwowano istotnych statystycznie lub klinicznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów.

Odnaleziono rekomendacje dla produktów leczniczych innych niż Glypviso zawierających wildagliptynę, tj. Galvus i Jalra: 15 rekomendacji pozytywnych i 5 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zmniejszanie przez wildagliptynę poziomu HbA1c czy nie gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorami oraz zbliżony koszt w porównaniu do komparatorów. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na nieustaloną skuteczność wildagliptyny w niektórych populacjach oraz błędy metodologiczne w analizach wnioskodawców, jak nieprawidłowo dobrany komparator.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zaktualizowanymi przez Agencję, w przypadku I linii leczenia współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted], co jest wartością [redacted] progu opłacalności.

W przypadku oszacowań dalszych linii leczenia stwierdzono następujące roczne różnice w kosztach:

- II linia leczenia (vs INS) – oszczędności w wysokości [REDACTED]
- III linia leczenia (vs INS) – oszczędności w wysokości [REDACTED]
- intensyfikacja insulinoterapii – wzrost wydatków w wysokości [REDACTED].

Rada zwraca uwagę na to, że analiza wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- wynikami przedstawionej analizy klinicznej, w ramach której nie przedstawiono dowodów skuteczności względem (planowej) intensyfikacji insulinoterapii,
- brakiem porównania z technologiami opcjonalnymi – akarbozą w pełnym zakresie wskazań oraz z SGLT-2, GLP-1 we wskazaniach aktualnie refundowanych (w szczególności III i dalsze linie leczenia),
- przyjętymi danymi wejściowymi dot. użyteczności stanów zdrowia, a także częstotliwością zdarzeń oraz profilem zdarzeń niepożądanych przyjętym na rzecz przeprowadzonej analizy,
- uproszczoną strukturą modelu, która nie odwzorowuje przebiegu leczenia cukrzycy, w tym:
 - nie uwzględniono czasu do włączenia kolejnej terapii/ zamiany leczenia,
 - nie uwzględniono szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym wtórnych, związanych z niewłaściwie kontrolowaną glikemią,
 - nie uwzględniono charakterystyki wejściowej modelowanej populacji (różna skuteczność terapii).

Wyżej wymienione ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii oraz stanowią ograniczenia dla analizy wpływu na budżet.

Oszacowania wskazują, że objęcie refundacją leku Glypviso spowoduje wzrost wydatków [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku analizy w perspektywie płatnika publicznego oraz spadek wydatków [REDACTED] w 1. roku i [REDACTED] w drugim roku analizy w perspektywie wspólnej.

Glypviso jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). [REDACTED]

Główne argumenty decyzji

Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność wildagliptyny względem komparatorów. Względem niektórych komparatorów odnotowano też zmniejszanie przez wildagliptynę poziomu HbA1c. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują, że finansowanie Glypviso wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika w pierwszym roku refundacji oraz spadkiem wydatków

w kolejnych latach. Jednocześnie, analiza wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, co sprawia, że oszacowania te są obciążone niepewnością. Zdaniem Rady finansowanie wnioskowanej technologii poszerzyłoby możliwości terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.15.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Glypvilo (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych”, data ukończenia: 9 lutego 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (KRKA-POLSKA Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem KRKA-POLSKA Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: KRKA-POLSKA Sp. z o.o.