



Rekomendacja nr 17/2023

z dnia 21 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255,
- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248,

we wskazaniu cukrzyca typu 2 u dorosłych, z poziomem odpłatności 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4, pod warunkiem obniżenia ceny.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy efektywności klinicznej, opartej na badaniach RCT Ferrannini 2009 / Matthews 2010 i Filozof 2010 obejmujących populacje pacjentów po niepowodzeniu terapii metforminą w monoterapii, w której wykazano nie mniejszą skuteczność dla porównania wildagliptyny (WIL) w skojarzeniu z metforminą (MET) względem pochodnej sulfonilomocznika (SUL) i metforminy.

Analiza skuteczności klinicznej wildagliptyny w porównaniu z inuliną glargine (INS) w populacji pacjentów, u których terapia MET+SUL okazała się niewystarczająca, przeprowadzona w oparciu o badania RCT - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL) i LEAD-5 (INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL), jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w redukcji HbA1c oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5%.

Należy podkreślić, że w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono porównania z agonistami GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) oraz inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna). W populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (MET) należało przedstawić również porównanie z refundowanymi sitagliptyną + MET oraz akarbozą + MET, zaś w populacji pacjentów stosujących SUL+MET, porównania z refundowanymi agonistami receptora GLP-1+MET oraz inhibitorami SGLT-2+MET. Brak uwzględnienia w analizie powyższych komparatorów wpływa na niepewność wnioskowania w zakresie relatywnej skuteczności ocenianego leku względem komparatorów.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że:

- stosowanie WIL+MET w miejsce SUL+MET jest [redacted];
- stosowanie WIL+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 WIL+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.

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 [redacted]

Natomiast zastąpienie pojedynczych produktów leczniczych zawierających oddzielnie substancje czynne WIL i MET produktem złożonym na zaproponowanych warunkach finansowych skutkuje wzrostem 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.

Wzrost dopłaty pacjenta oraz ww. niepewności oszacowań wskazują na konieczność obniżenia ceny co najmniej o poziom różnicy w dopłacie pacjenta.

W opinii Prezesa, biorąc pod uwagę przedstawione dowody naukowe, wraz z ich niepewnością oszacowań, a także stanowisko Rady Przejrzystości uznaje finansowanie ocenianej technologii za zasadne jeśli zostanie spełniony ww. warunek.

Przedmiot wniosku

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

- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255, proponowana cena zbytu netto: [redacted]
- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248, 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:

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu metforminy w monoterapii,
- u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek,
- 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.

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 ramach pierwszej linii leczenia. W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia do metforminy należy dodać kolejny lek hipoglikemizujący: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, glitazon (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 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 insulin ludzkich);
- insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum (14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin);
- 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+MET) wskazał:

- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii - pochodna sulfonylomocznika + metformina (SUL+MET);
- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika - insulina bazowa w skojarzeniu metforminą i pochodną sulfonylomocznika (INS+MET+SUL)
- w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię - intensyfikacja insulinoterapii w skojarzeniu z metforminą (INS+MET).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (MET) należało przedstawić również porównanie z refundowanymi sitagliptyną + MET oraz akarbozą + MET, zaś w populacji pacjentów stosujących SUL+MET, porównania z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) + MET oraz inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) + MET.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Vimetso zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- wildagliptynę z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa;
- chlorowoderek metforminy - lek z grupy biguanidów.

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

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

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodoru metforminy w monoterapii.
- u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek.
- 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:

porównanie bezpośrednie WIL+MET vs. SUL+MET

- Filozof 2010 – wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie. Do badania włączono 513 stosujących WIL/MET oraz 494 pacjentów stosujących GLIK/MET. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Jakość badania oceniono na 4 pkt wg skali Jadad;
- Ferrannini 2009/ Matthews 2010 - wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono w ramach *interim analyses* 1396 pacjentów do grupy WIL/MET i 1393 pacjentów do grupy GLIM/MET oraz w ramach *final analyses* 1562 pacjentów do grupy WIL/MET i 1556 pacjentów do grupy GLIM/MET. Okres obserwacji wynosił 52 tyg. (*interim analyses*) oraz 104 tyg. (*final analyses*). Jakość badania oceniono na 4 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

- Kothny 2013 - międzynarodowe, wielośrodkowe, 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+MET vs. SUL+MET

Badanie Filozof 2010

Pierwszorzędowy punkt końcowy - zmiana poziomu HbA1c

Analiza wyników badania Filozof 2010 wykazała, że po 52 tyg. w populacji zgodnej z protokołem (PP) wykazano nie mniejszą skuteczność (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*) WIL+MET względem SUL+MET, średnia redukcja HbA1c względem wartości początkowych wyniosła -0,81% w grupie WIL+MET oraz -0,85% w grupie SUL+MET (MD=0,04 (95% CI: -0,13; 0,21)). Wynik nie był znamienne statystycznie.

Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie Filozof 2010 wykazało istotnie statystycznie różnice po 52 tyg. na korzyść WIL+MET (średnia) w porównaniu z SUL+MET (średnia) w zakresie:

- zmiany stężenia proinsuliny na czczo w osoczu [pmol/l] – WIL+MET: -5,98 vs. SUL+MET: +2,03;
- stosunku proinsulina/insulina – WIL+MET: -0,11 vs. SUL+MET: -0,03;
- zmiany stężenia insuliny na czczo w osoczu [pmol/l] – WIL+MET: -2,08 vs. SUL+MET: +10,2;
- HOMA-IR (ang. *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*) – WIL+MET: -0,67 vs. SUL+MET: -0,11;
- zmiany masy ciała [kg] – WIL+MET: +0,08 vs. SUL+MET: +1,36.

W zakresie zmiany poziomu FPG (ang. *fasting plasma glucose* - stężenie glukozy w osoczu na czczo), leczenie wildagliptyną było nie gorsze niż leczenie gliklazydem (MD=0,21 (95% CI: -0,18; 0,60)), choć skorygowana średnia zmiana (SD) od wartości początkowej FPG była istotnie statystycznie niższa w grupie WIL niż w grupie SUL (-1,31 (2,75) mmol/l vs. -1,52 (2,78) mmol/l).

Badanie Ferrannini 2009

Pierwszorzędowy punkt końcowy - zmiana poziomu HbA1c

W badaniu Ferrannini 2009 po 52 tyg. w populacji zgodnej z protokołem (PP) wykazano istotnie statystycznie nie mniejszą skuteczność (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*) WIL+MET względem SUL+MET, średnia redukcja HbA1c względem wartości początkowych wyniosła -0,44% w grupie WIL+MET oraz -0,53% w grupie SUL+MET (MD=0,09 (95% CI: 0,03; 0,15)).

Drugorzędowe punkty końcowe

Wyniki badania Ferrannini 2009 wykazały istotnie statystycznie różnice po 52 tyg. na korzyść WIL+MET w porównaniu z SUL+MET w zakresie zmiany masy ciała [kg] – WIL+MET: -0,23 vs. SUL+MET: +1,56.

Spadek średniego (SD) poziomu FPG od wartości początkowej do 52. tygodnia był zbliżony w obu grupach i wyniósł dla WIL+MET -1,01 (2,01) mmol/l oraz dla SUL+MET -1,14 (1,96) mmol/l. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

Publikacja Matthews 2010 - wyniki badania Ferrannini 2009 dla 104 tyg. okresu obserwacji

Pierwszorzędowy punkt końcowy - zmiana poziomu HbA1c

W populacji ITT istotnie statystycznie większą średnią redukcję poziomu HbA1c względem wartości początkowych odnotowano w grupie kontrolnej (-0,03% w grupie WIL+MET, -0,13% w grupie SUL+MET, różnica między grupami wyniosła 0,10 (CI 95%: 0,04; 0,16)). W populacji PP średnia redukcja była nieistotna statystycznie. Analiza wyników wykazała nie mniejszą skuteczność (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*) WIL+MET względem SUL+MET.

Drugorzędowe punkty końcowe

W populacji ITT wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- na korzyść WIL+MET: średniej zmiany masy ciała [kg] – WIL+MET: -0,26 vs. SUL+MET: +1,19;
- na niekorzyść WIL+MET: zmiana FPG [mmol/L] - WIL+MET: -0,47 vs. SUL+MET: -0,64.

Nie wykazano różnic znamienych statystycznie w zakresie średniego poziomu FPG w populacji PP.

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 inuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika 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+MET+INS vs. PLC+MET+INS (badanie Kothny 2013)

Dodanie wildagliptyny do terapii insuliną i metforminą okazało się IS bardziej skuteczne niż terapia insuliną i metforminą (+placebo) w zakresie:

- średniej zmiany stężenia HbA1c od wartości początkowych (MD=-0,63 (95%CI:-0,86; -0,39));
- odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie (OR=4,84 (95%CI: 2,03; 11,52));
- odsetka chorych, którzy uzyskali HbA1c <7%:
 - z wyjściowym HbA1c ≥7% - OR=4,84 (95%CI: 2,03; 11,52);
 - z wyjściowym HbA1c pomiędzy 7 a 8% - OR=5,82 (95%CI: 1,13; 30,05);
- odsetka chorych którzy uzyskali HbA1c ≤ 6,5% - OR=7,15 (95%CI: 1,58; 32,34).

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).

Bezpieczeństwo

WIL + MET vs. SUL + MET

Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki badania Ferrannini 2009 wykazały, że:

- zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL+MET (OR=0,68 (95% CI: 0,57; 0,82)) niż w grupie SUL+MET (OR=0,60 (95% CI: 0,44; 0,82));

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET (OR=0,38 (95% CI: 0,32; 0,46)).

Analiza wyników badania Filozof 2010 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Zgodnie z metaanalizą wyników badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 poważne zdarzenia niepożądane oraz potwierdzone zdarzenia niepożądane sercowo- i mózgowo-naczyniowe, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET (OR=0,73 (95% CI: 0,58; 0,93)) w porównaniu do SUL+MET (OR=0,55 (95% CI: 0,31; 0,96)).

Zgodnie z wynikami badania Matthews 2010, które odnoszą się do 104 tygodniowego okresu obserwacji istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET występowały:

- zdarzenia niepożądane łącznie: OR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,95);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: OR=0,76 (95% CI: 0,60; 0,97);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=0,39 (95% CI: 0,34; 0,46).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i zgonów w czasie 104 tyg. obserwacji.

Hipoglikemia

Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, iż w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, w grupie leczonej WIL+MET istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej SUL+MET występowała:

- hipoglikemia łącznie: OR=0,09 (95% CI: 0,06; 0,13);
- hipoglikemia ciężka: OR=0,05 (95% CI: 0,00; 0,80);
- hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia: OR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,73);
- hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c <7%: OR=0,08 (95% CI: 0,04; 0,15).

W badaniu Ferrannini 2009 odnotowano łącznie 39 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 544 zdarzeń hipoglikemii w grupie SU+MET. W badaniu Filozof 2010 odnotowano łącznie 6 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 11 zdarzeń hipoglikemii w grupie SU+MET.

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+MET+INS vs. PLC+MET+INS

Zgodnie z wynikami badania Kothny 2013 w grupie pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z insuliną i u części pacjentów z metforminą istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej placebo w skojarzeniu z insuliną i u części pacjentów z metforminą występowały:

- zdarzenia niepożądane łącznie – OR=1,51 (95%CI: 1,04; 2,19);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe – OR=2,03 (95%CI: 1,07; 3,82);
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze – OR=1,71 (95%CI: 1,05; 2,79).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania produktów leczniczych zawierających wildagliptynę i metforminę. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły zwiększonego stężenia glukozy we krwi/ hiperglikemii (2 847 zgłoszeń).

Odnaleziono jeden komunikat bezpieczeństwa, pochodzący ze Stanów Zjednoczonych, dotyczący możliwości wystąpienia silnych bólów stawów podczas terapii inhibitorem DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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 również uwagę na możliwość wystąpienia również zapalenia trzustki, niskiego poziomu cukru we krwi oraz reakcji alergicznych (FDA 2015).

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:

- dla porównania WIL+MET vs. SUL+MET analizę użyteczności kosztów (CUA)
- dla porównania WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL analizę minimalizacji kosztów (CMA),
- dla porównania WIL+INS+MET vs. INS+MET analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Przyjęto dwuletni horyzont czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono koszty leków, podania i monitorowania leczenia oraz koszty zdarzeń niepożądanych (wzrostu masy ciała, hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii). Przyjęto brak różnic w skuteczności porównywanych terapii. W przypadku CUA przyjęto zmniejszenie użyteczności pacjentów w związku z występowaniem działań niepożądanych – hipoglikemią, ciężką hipoglikemią oraz zmianą masy ciała.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie WIL+MET w miejsce SUL+MET jest [redacted] ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted] a z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji;
- stosowanie WIL+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 WIL+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.

Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi [redacted]

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są:

- parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej (m.in. brak porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami);
- w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, który jest niewystarczający do ekonomicznej oceny wnioskowanego leku. Model wnioskodawcy nie uwzględnia śmiertelności pacjentów oraz możliwości dalszego leczenia cukrzycy po 2 latach analizy użyteczności kosztów z uwagi na zbyt krótki horyzont czasowy. Dwuletni horyzont czasowy nie pozwala na ocenę efektywności kosztowej wnioskowanego leku;

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 najkorzystniejszych 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.

Urzędowa cena zbytu Vimetso z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania WIL+INS+MET jest nie wyższy od kosztu stosowania INS+MET [redacted]

Urzędowa cena zbytu z perspektywy NFZ, przy której koszt stosowania WIL+INS+MET jest nie wyższy

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. W ramach kosztów terapii uwzględniono koszty substancji czynnych (wildagliptyna, 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) pacjentów w I. oraz pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Vimetso spowoduje

- z perspektywy NFZ
- z perspektywy wspólnej

Wydatki związane wyłącznie z kosztem Vimetso wyniosą w wariantcie prawdopodobnym:

-) w I. roku refundacji;
- w II. roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnego założenia dla DDD pochodnych sulfonilomocznika -

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

[REDAKTOWANE]

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.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na [REDAKTOWANE]

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 (AACE) 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, AACE 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, AACE 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 sulfonilomocznika (PTD 2022, NICE 2015/ 2022),
- inhibitor DPP-4 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),

- inhibitor SGLT-2 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),
- agonistę receptora GLP-1 (PTD 2022, AACE 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 wildagliptyny z metforminą (Eucreas):

- Haute Autorité de Santé - HAS 2021 (pozytywna);
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2013 (pozytywna);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2008 (pozytywna warunkowa);
- All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2013 (negatywna).

W pozytywnych rekomendacjach podkreślono, że stała dawka metforminy nie miała wpływu na efekt zdrowotny (G-Ba 2013) oraz że połączenie wildagliptyny i metforminy jest zalecane, jednakże korzyść kliniczna z takiego połączenia nie jest duża (HAS 2021)..

W rekomendacji warunkowo pozytywnej (SMC 2018) wskazano, iż dodanie wildagliptyny do metforminy jest ograniczone do pacjentów, dla których dodanie sulfonilomocznika nie jest właściwe, i stanowi alternatywę dla innych leków takich jak tiazolidinediony

Negatywna ocena wynikała z przyczyn formalnych – braku złożonego wniosku refundacyjnego (AWMSG 2013).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Vimetso 50 + 1000 mg 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 pism: PLR.4500.2115.2022.2.JDZ; PLR.4500.2116.2022.2.JDZ) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa

w sprawie oceny produktów leczniczych: • Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255; Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248 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 17/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum) we wskazaniu dot. leczenia cukrzycy typu II.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum) we wskazaniu dot. leczenia cukrzycy typu II;
2. Raport nr: OT.4230.12.2022 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30 stycznia 2023 r.