



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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum), 60 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255,
- Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum), 60 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248,

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 metformini hydrochloridum w monoterapii,
- u pacjentów już leczonych vildagliptinum w skojarzeniu z metformini hydrochloridum, 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.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Cukrzyca typu 2 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 zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych, a w Polsce choruje ok. 4,5 mln osób.

Łącznie zidentyfikowano 28 technologii refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Ogółem wartość refundacji leków przeciwcukrzycowych wyniosła ponad 14 mld zł. Aktualnie refundowane są następujące opcje terapeutyczne:

inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza; flozyny (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna); agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd); pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd); biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina; inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, skojarzenie metformina+sitagliptyna); insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (aspart, glusyna, humanum, lispro); długodziałające analogi insuliny (degludec, skojarzenie degludec+aspart, detemir, glargina).

Nie jest refundowany żaden złożony produkt leczniczy zawierających wildagliptynę i metforminę.

Wnioskodawca jako komparator dla wildagliptyny + metforminy po nieskuteczności metforminy, przyjął pochodną sulfonilomocznika + metforminę, w terapii trójlekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, przyjęto insulinę bazową, a jako komparator dla wildagliptyny + metforminy po nieskuteczności insuliny przyjęto intensyfikację insulinoterapii + metforminę.

Zdaniem analityków Agencji w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce należało przedstawić również porównanie z refundowanymi sitagliptyną + metformina oraz akarbozą + metforminą, zaś w populacji pacjentów stosujących pochodną sulfonilomocznika+metformina, porównania z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) + metformina oraz inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) + metformina.

Dowody naukowe

Nie przedstawiono porównania z agonistami GLP-1, inhibitorami SGLT2. Porównania skuteczności klinicznej i praktycznej dla wildagliptyny z metforminą versus pochodną sulfonilomocznika i metformina w badaniach Filozof 2010, Ferrannini 2009, Matthews 2010 potwierdziły, że oceniana interwencja co najmniej nie jest gorsza od komparatora.

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Porównanie pośrednie przeprowadzono 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 insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- 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%,*
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL,*

- 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.

Odnalezione wytyczne wskazują, iż 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). Jeżeli jest potrzebne bardziej intensywne leczenie hipoglikemizujące (monoterapia metforminą nie pozwala uzyskać celów związanych z kontrolą glikemii), należy dodać inne leki do metforminy. Dobór leku zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta, związanych m.in. z istnieniem ryzyka lub chorób układu sercowonaczyniowego, 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, że drugim lekiem powinien być inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1. W przypadku 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).

Problem ekonomiczny

Wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona, inne interwencje niż ocenione, a wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami. Przyjęty 2-letni horyzont czasowy jest zbyt krótki 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. Wydatki związane wyłącznie z kosztem Vimetso wyniosą w wariancie prawdopodobnym kilka mln zł w 1. roku refundacji i kilkanaście mln zł w 2. roku refundacji.

Główne argumenty decyzji

1. Brak dostępnych badań naukowych porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami. (wnioskodawca wybrał tylko niektóre komparatory do swojej analizy i nie uzupełnił jej pomimo wezwania przez Agencję).

2. *Brak dowodów na przewagę preparatu złożonego Vimetso nad refundowanymi i stosowanymi odrębnie wildagliptyną i metforminą.*
3. *Refundacja tylko w dwóch krajach UE i EFTA. (z 30 wybranych).*
4. *Większy wydatek dla pacjenta w porównaniu z preparatami pojedynczymi.*

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.4230.12.2022 „Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych”, data ukończenia: 30.01.2023 r.