



## Rekomendacja nr 27/2023

z dnia 21 marca 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Maysiglu (sitagliptyna) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., kod GTIN: 03838989721473 we wskazaniach:

- do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:
  - w monoterapii u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
  - w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
    - metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
    - pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
  - w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają 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 produktu leczniczego Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., kod GTIN: 03838989721473 we wskazaniach:

- w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidynodionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;

- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii,

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

### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt Maysiglu od 1 stycznia 2023 r. jest refundowany w grupie 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 rozszerzenia wskazań refundacyjnych sitagliptyny, poprzez objęcie refundacją w ww. wskazaniach.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono w oparciu o 1 RCT - Tamez-Pérez 2015 wykazało brak istotnych statystycznych różnic w zakresie zmiany HbA1c i zmiany masy ciała.

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  $\pm$  MET vs. PLC +SUL  $\pm$  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 hipoglikemii objawowej. Analizując powyższe należy podkreślić, że sitagliptyna porównywana była z placebo, a nie intensyfikacją insulinoaterapii.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest m.in. brak badań bezpośrednio porównujących sitagliptynę z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy, brak porównania sitagliptyny z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika, u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy (SITA+SUL vs INS+SUL).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzona analiza kosztów użyteczności/minimalizacji kosztów wykazała, że w przypadku:

- I linia leczenia: stosowanie SITA w miejsce SUL jest [redacted];
- II linia leczenia: stosowanie SITA+ SUL jest [redacted] od INS+SUL;
- III linia leczenia: stosowanie SITA+SUL+MET jest [redacted] od INS+SUL+MET;
- insulinoaterapia: stosowanie SITA+INS jest [redacted] od intensyfikacji INS.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE]

W opinii Prezesa, biorąc pod uwagę przedstawione dowody naukowe, a także stanowisko Rady Przejrzystości uznaje finansowanie ocenianej technologii za zasadne, z wyłączeniem wskazania dotyczącego stosowania sitagliptyny w połączeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ). 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 produktu leczniczego:

- Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989721473, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach do stosowania.

Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej 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. [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 powodu 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 nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR- $\gamma$  (pioglitazonu). U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c należy rozważyć terapię opartą na insulinie.

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.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 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 sulfonilomocznika);
- 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) wskazał:

- w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych - pochodna sulfonilomocznika (SUL);
- w populacji pacjentów wcześniej leczonych pochodną sulfonilomocznika (SUL) – insulina bazowa (INS);

- w populacji pacjentów wcześniej leczonych metforminą (MET) w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (SUL) – insulina bazowa (INS);
- w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię - intensyfikacja insulinoterapii.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 w poszczególnych populacjach należało przedstawić porównanie z akarbozą. Dodatkowo w populacji pacjentów, u których stosowano metforminę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika należało przedstawić również porównanie z terapią SGLT2+MET+SUL oraz terapią GLP-1+MET+SUL, zaś w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię porównanie z SGLT2+INS±MET oraz GLP-1+INS±MET.

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Maysiglu zawiera substancję czynną sitagliptynę.

Sitagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania sitagliptyny może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Maysiglu jest wskazany do stosowania w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

w monoterapii:

- u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie

diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- pochodną sulfonylomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają 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 nw. publikacje dla następujących porównań:

#### porównanie bezpośrednie SITA vs. SUL

- Tamez-Pérez 2015 – wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie. Do badania włączono po 200 pacjentów zarówno do grupy SITA, jak i SUL. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Jakość badania oceniono na 3 pkt wg skali Jadad;

#### badania do porównania pośredniego SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL

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

#### badania do porównania pośredniego SITA+INS $\pm$ MET vs PLA+INS $\pm$ MET

- Mathieu 2015 – międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie, do którego włączono po 329 pacjentów do grupy SITA, jak i 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 vs. SUL (monoterapia)**

W badaniu Tamez-Pérez 2015 wykazano brak istotnych statystycznych różnic w zakresie zmiany HbA1c i zmiany masy ciała.

#### **SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL**

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

- uzyskania HbA1c<7,0% (OR= 9,24 [95%CI: 1,38; 61,66]);
- redukcji FPG (MD=22,53 mg/dl [95%CI: 8,51; 36,55]).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zmianie masy ciała i redukcji HbA1c.

#### **SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET**

Metaanaliza wyników badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 wykazała:

- istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c w grupie SITA niż w PLA (MD=-0,50% [95%CI: -0,70; -0,30]);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągających HbA1c <7% w grupie sitagliptyny niż w grupie placebo (OR=2,51 [95%CI: 1,85; 3,40]);
- istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie SITA w porównaniu do PLA:
  - w badaniu Mathieu 2015 (MD=-0,60 mmol/l [95%CI: -1,03; -0,17]);
  - w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51]);
- istotnie statystycznie mniejszy wzrost dobowej dawki insuliny w grupie chorych przyjmujących jednocześnie sitagliptynę w porównaniu do placebo w badaniu Mathieu 2015 (MD=-4,8 [95%CI: -8,37; -1,23]).
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała w badaniu Mathieu 2015 i w badaniu Vilsbøll 2010.

Należy mieć na uwadze, że sitagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii.

### *Bezpieczeństwo*

#### **SITA vs SUL (monoterapia)**

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Tamez-Pérez 2015 wykazała, że istotnie statystycznie rzadsze występowanie hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii w grupie stosującej SITA niż w grupie leczonej SUL (odpowiednio: OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,40]; OR=0,06 [95%CI: 0,003; 0,99]).

Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich AEs.

#### **SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL**

Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do MET i SUL 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.

### **SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET**

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*

W odnalezionych dokumentach EMA 2013a, EMA 2013b, FDA 2013 opisano doniesienia o podwyższonym ryzyku wystąpienia zapalenia trzustki oraz przedrakowych zmian komórkowych zwanych metaplastją przewodu trzustkowego, oraz o braku ich potwierdzenia i braku zaleceń dot. zmian przyjmowania leków (EMA 2013a, EMA 2013b, FDA 2013).

Dokumenty FDA dodatkowo wymieniają ostrzeżenia o lekach z grupy inhibitorów DPP-4, że mogą powodować ból stawów, a także na możliwość wystąpienia niewydolności nerek, owrzodzeń i zapalenia jamy ustnej w przypadku stosowania sitagliptyny w monoterapii oraz w terapii kombinowanej z metforminą (FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b).

Odnaleziono również informacje o możliwości wystąpienia pemfigoidu i rabdomiolizy u chorych zażywających sitagliptyną w monoterapii bądź w kombinacji z metforminą (FDA 2016, FDA 2017).

### *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:

- analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania SITA vs. SUL;
- analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla pozostałych porównań.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent).

Przyjęto 24-tygodniowy horyzont czasowy w przypadku analizy kosztów-użyteczności oraz roczny horyzont czasowy w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

W analizie uwzględniono koszty leków, monitorowania leczenia oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Koszt uwzględnionych w analizie substancji czynnych oraz igieł do insulinoterapii został przedstawiony w zależności od linii leczenia, w której zostały analizowane.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

I linia leczenia:

- stosowanie SITA w miejsce SUL jest [redacted] ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted] Z/QALY, a z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji;

II linia leczenia:

- stosowanie SITA+ SUL jest [redacted] INS+SUL. Różnica kosztów wyniosła [redacted] zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej;

III linia leczenia

- stosowanie SITA+SUL+MET jest [redacted] od INS+SUL+MET. Różnica kosztów wyniosła [redacted], odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Insulinoterapia

- stosowanie SITA+INS jest [redacted] od intensyfikacji INS. Różnica kosztów wyniosła [redacted] zł odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Progowa cena zbytu netto leku Maysiglu z perspektywy wspólnej wynosi [redacted] I linii leczenia.

*Deterministyczna analiza wrażliwości*

I linia leczenia

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, prawdopodobieństwa efektywności kosztowej stosowania sitagliptyny w monoterapii w miejsce SUL, przy uwzględnieniu progu opłacalności (175 926 zł/QALY), wynosi [redacted]

#### II linia leczenia

W przypadku subpopulacji pacjentów SITA+SUL vs INS+SUL największe różnice stwierdzono dla:  
z perspektywy NFZ:

[redacted]

z perspektywy wspólnej:

[redacted]

#### III linia leczenia

W przypadku subpopulacji pacjentów SITA+SUL+MET vs INS+SUL+MET największe różnice stwierdzono dla:

z perspektywy NFZ:

[redacted]

z perspektywy wspólnej:

[redacted]

#### Insulinoterapia

W przypadku subpopulacji pacjentów SITA+INS±MET vs intensyfikacja INS±MET największe różnice stwierdzono dla:

z perspektywy NFZ:

[redacted]

z perspektywy wspólnej:

[redacted]

Żaden z uwzględnionych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości nie wpływa na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii.

#### *Probabilistyczna analiza wrażliwości*

#### I linia leczenia

Największą zmienność względem wyniku podstawowego dla perspektywy NFZ obserwowano w [redacted]

[redacted] W perspektywie wspólnej największą zmienność stwierdzono [redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia*

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są:

- parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowanie również do modelu analizy ekonomicznej (m.in. brak porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami);
- w analizie przyjęto 24-tygodniowy/roczny horyzont czasowy, który jest niewystarczający do ekonomicznej oceny wnioskowanego leku;
- w strukturze modelu nie uwzględniono przeżywalności pacjentów, charakterystyki populacji wejściowej, czasu do włączenia kolejnego leku przeciwcukrzycowego/ dostosowania dawki.

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 II i dalszych liniach leczenia zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu Maysiglu z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania SITA nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi:

- [redacted] w II i III linii leczenia;
- [redacted] w insulinoterapii.

**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) oraz wspólnej w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty jak w analizie ekonomicznej.

[redacted] analizy.



- American Diabetes Association / European Association for Study of Diabetes (ADA/EASD) 2022;
- National Institute for Health and Care (NICE) 2015, aktualizacja 2022 (Wielka Brytania).

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 2015/2022, ADA 2023).

Inhibitory DPP-4 (do których należy sitagliptyna, wildagliptyna oraz saksagliptna) w monoterapii są zalecane głównie w przypadku przeciwwskazań dotyczących stosowania metforminy (PTD 2022, NICE 2015/2022). Większość wytycznych rekomenduje stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii złożonej dwu- lub trójskładnikowej, najczęściej w skojarzeniu z metforminą lub innym lekiem przeciwcukrzycowym w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do metforminy (PTD 2022, NICE 2015/2022).

Zgodnie z wytycznymi inhibitory DPP-4 znajdują zastosowanie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, począwszy od monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), poprzez terapię złożoną dwuskładnikową, aż do terapii trójskładnikowej stosowanej na 3. i 4. etapie leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022, NICE 2015/2022). Niektóre wytyczne rekomendują także stosowanie inhibitorów DPP-4 w przypadku niektórych subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, tj. u chorych z niewydolnością serca, u osób z nasiloną otyłością lub wysokim ryzykiem, związanym z występowaniem niedocukrzeń (PTD 2022).

W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR- $\gamma$  (pioglitazonu). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR- $\gamma$  nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (PTD 2022).

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, należy rozważyć terapię opartą na insulinie (NICE 2015/2022).

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 9 rekomendacji pozytywnych i 4 rekomendacje negatywne dla sitagliptyny:

- Haute Autorité de Santé - HAS 2021;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2009;
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2015/ 2010/ 2008/ 2007;
- All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2012.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2015a/ 2015b/ 2015c/ 2008.

Rekomendacje pozytywne (HAS 2021, CADTH 2009, SMC 2015, SMC 2010, SMC 2008, SMC 2007, AWMSG 2012, PBAC 2015b i PBAC 2008) dotyczyły stosowania sitagliptyny w ramach terapii dwulekowej (z metforminą lub sulfonilomocznikiem) lub trójlekowej (z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub z metforminą i insuliną). Dodatkowo w części rekomendacji pojawiał się zapis o zastosowaniu sitagliptyny w populacji pacjentów, u których dieta i wysiłek fizyczny są niewystarczające i u których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne wynikające z zastosowania sitagliptyny, takie jak: kontrolę glikemii i zmniejszenie stężenia HbA1c oraz na zbliżony koszt sitagliptyny w stosunku do komparatorów.

Rekomendacje negatywne odnosiły się do stosowania sitagliptyny w monoterapii dla dawki 100 mg oraz terapii dwulekowej z insuliną, z metforminą lub bez (HAS 2021, PBAC 2015a, PBAC 2015c, PBAC 2008). Negatywna rekomendacja PBAC z 2008 r. wynikała z ograniczeń metodologicznych analiz wnioskodawcy.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na: niską korzyść kliniczną, brak prawidłowego zdefiniowania potrzeby klinicznej i miejsca terapii oraz niepewną skuteczność kliniczną (w zakresie zmniejszenia średniej dobowej dawki insuliny).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Maysiglu jest finansowany 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 30.12.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2111.2022.2.JDZ) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., kod GTIN: 03838989721473 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach 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 27/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Maysiglu (sitagliptyna) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu II.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie oceny leku Maysiglu (sitagliptyna) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu II.
2. Raport nr: OT.4230.14.2022 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Maysiglu (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 9 lutego 2023 r.