



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 27/2023 z dnia 20 marca 2023 roku
w sprawie oceny leku Maysiglu (sitagliptyna) we wskazaniu:
leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Maysiglu (sitagliptyną), 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:*
 - a. *metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;*
 - b. *pochodną sulfonylomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonylomocznika 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 sulfonylomocznika 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 ramach istniejącej grupy limitowej 258.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4” i wydawanie z odpłatnością 30%.

Jednocześnie Rada uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Maysiglu (sitagliptyną) we wskazaniach do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii

- w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynodionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej 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 insulin ludzkich (aspart, glusyna, humanum, lispro); długodziałające analogi insulin (degludec, skojarzenie degludec+aspart, detemir, glargina).

Aktualnie (wg Obwieszczenia z dnia 20.02.2023 r.), produkt leczniczy Maysiglu jest refundowany 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 HbA_{1c}>7% (przez co najmniej 3 miesiące).

Agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR γ) (tiazolidynodiony) nie są refundowane w Polsce.

Dowody naukowe

W badaniu Tamez-Pérez 2015 po 24 tygodniach leczenia wykazano brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy stosowaniem sitagliptyny oraz pochodnej sulfonylomocznika w zakresie zmiany HbA1c (MD=0,37% [95%CI: -0,11; 0,85]). Różnica redukcji HbA1c pomiędzy ramionami jest niższa niż przyjęta w badaniu różnica (0,39) zdefiniowana celem potwierdzenia hipotezy wyższości jednej terapii nad drugą (tj. SUL nad sitagliptyną). Również odsetki chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% po 24 tyg. leczenia nie różniły się istotnie między grupami (OR=0,77 [0,49; 1,21]). W zakresie zmiany masy ciała po 12 tyg. leczenia nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowanymi terapiami (MD=-0,676, p=ns).

Wykazano na 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 [0,003; 0,99]). Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich AEs.

Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami SITA+SUL±MET oraz INS+SUL±MET w redukcji HbA1c (MD=0,07% [95%CI: -0,21; 0,35]);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych leczonych insuliną glargine uzyskał HbA1c<7,0% w porównaniu z chorymi leczonymi sitagliptyną (OR=9,24 [95%CI: 1,38; 61,66]);
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG po stosowaniu sitagliptyny niż insuliny glargine (MD=22,53 mg/dl [95%CI: 8,51; 36,55]);
- brak istotnej statystycznie różnicy w zmianie masy ciała pomiędzy grupami (MD=0,77 kg [95%CI: -0,85; 2,39]).

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.

Analiza skuteczności schematu: sitagliptyna+metformina+insulina versus placebo+metformina+insulina 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], RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17]);
- 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]) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51]);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała w badaniu Mathieu 2015 (MD=0,3 kg [95%CI: -0,8; 0,2]) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=0,00 kg [95%CI: -0,47; 0,47]);
- 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]).
- istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie SITA+MET±INS, niż w grupie PLA+MET±INS (OR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98]) w badaniu Vilsbøll 2010, co jednak nie zostało potwierdzone w badaniu Mathieu 2015, gdzie nie odnotowano znaczących różnic między grupami (OR=0,79 [0,57; 1,10]),
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=0,60 [95%CI: 0,40; 0,90]) oraz w badaniu Vilsbøll 2010 istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie badanej, niż kontrolnej (OR=1,99 [95%CI: 1,21; 3,27]).
- w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą w grupie sitagliptyny niż w grupie placebo częstość występowania hipoglikemii (OR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,70]) i hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 [95%CI: 0,32; 0,84]),
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania hipoglikemii objawowej, tj. w badaniu 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]) oraz w badaniu 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.

Wytyczne ADA 2023 wymieniają inhibitory DPP-4 - do których należy sitagliptyna - w grupie leków stosowanych u pacjentów, gdzie celem leczenia jest wyrównanie glikemii i obniżenie masy ciała. Skuteczność w kontroli glikemii inhibitorów DPP-4 określono jako umiarkowana (ang. intermediate) i jednocześnie najniższą spośród wszystkich zalecanych leków. W grupie pacjentów, u których celem leczenia jest obniżenie masy ciała, skuteczność inhibitorów DPP-4 określono jako neutralną, czyli ich stosowanie nie przyczynia się do obniżenia masy ciała.

Stosowanie inhibitorów DPP-4 jest rekomendowane we wszystkich odnalezionych wytycznych (czy to wprost czy uwzględnia je w algorytmie leczenia). Inhibitory DPP-4 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 analizą wytycznych, 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).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie sitagliptyny w miejsce pochodnych sulfonilomocznika jest tańsze i skuteczniejsze (dominacja);
- w II i III linii leczenia stosowanie sitagliptyny jest tańsze względem stosowania insuliny;
- uwzględnienie sitagliptyny w schemacie terapeutycznym związane jest ze wzrostem kosztów względem stosowania wyłącznie insuliny (lub insuliny+metformina).

Ogólnie prognozowany jest minimalny spadek wydatków całkowitych płatnika publicznego związanych z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny we wnioskowanych wskazaniach.

Główne argumenty decyzji

1. Badania RCT i wytyczne kliniczne wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sitagliptyny we wnioskowanych wskazaniach (za wyjątkiem wskazania w połączeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ)).
2. Oszczędności dla płatnika.

3. Brak RCT dla wskazania w skojarzeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARγ).

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.4230.14.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Maysiglu (sitagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych”; data ukończenia 9 marca 2023 r.