



## **Rekomendacja nr 176/2014**

**z dnia 28 lipca 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:

- 1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;
- 2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:

- 1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;
- 2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii



w zakresie poziomu HbA1c > 7% (> 8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat),  
w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.

Prezes Agencji wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do kosztów leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.

Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Januvia (sitagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie w cukrzycy punktów końcowych.

W odniesieniu do populacji określonej w pkt 1 stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem metforminy wraz z sitagliptyną wykazało obniżenie poziomu HbA1c, ale bez wpływu na masę ciała pacjentów. Natomiast porównanie terapii dwulekowej z wykorzystaniem pochodnych sulfonilomocznika wskazuje, że więcej pacjentów z grupy pochodnych sulfonilomocznika uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7%.

Terapia z wykorzystaniem sitagliptyny powodowała istotnie statystycznie większy spadek masy ciała w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, a metaanaliza wykazała dobry profil bezpieczeństwa terapii złożonych z wykorzystaniem sitagliptyny w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz hipoglikemii, jednakże wyniki analizowanych badań klinicznych RCT nie odzwierciedlają wpływu sitagliptyny na klinicznie istotne związane z cukrzycą punkty końcowe.

W odniesieniu do populacji określonej w pkt. 2 dla terapii trójlekowej z wykorzystaniem sitagliptyny wraz z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do terapii z wykorzystaniem placebo + metformina + pochodne sulfonilomocznika analizy wykazały większą skuteczność w zakresie pośrednich punktów końcowych: zmiana poziomu HbA1c, zmiana poziomu glukozy. Jednocześnie w badaniach wykazano istotnie statystycznie większy wzrost masy ciała w grupie objętej terapią trójlekową z sitagliptyną. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były obserwowane częściej w grupie pacjentów poddanych terapii trójlekowej z udziałem sitagliptyny w porównaniu z grupą kontrolną. Porównanie pośrednie terapii trójlekowej sitagliptyny z terapią trójlekową z insuliną wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść terapii trójlekowej z udziałem sitagliptyny pod względem częstości występowania hipoglikemii.

Przedstawione wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet należy traktować z ostrożnością. Przyjęta populacja wejściowa wydaje się być niedoszacowana, w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.

W ocenie Prezesa zasadne jest zaproponowanie mechanizmu podziału ryzyka skutkującego zmniejszeniem kosztów terapii.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN: 5909990055920 we wskazaniu:



wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej, nadanie kategorii dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w aptece na receptę, z deklarowanym poziomem odpłatności [redacted] oraz zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [redacted]

### **Problem zdrowotny**

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonej wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy (agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-IV), insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlarg). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z NPH.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Januvia należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego 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. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP.

Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi.

Wnioskowane wskazanie obejmuje:



Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego: leczenie cukrzycy 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

- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów 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 wystarczą do odpowiedniej kontroli glikemii.

Produkt leczniczy Januvia 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w terapii dwulekowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii, dostępne wytyczne praktyki klinicznej najczęściej wymieniają metforminę w skojarzeniu z: pochodną sulfonylomocznika; inhibitorem DPP-4; agonistą receptora GLP-1; inhibitorem alfa-glukozydazy (akarboza); inhibitorem SGLT-2 oraz pioglitazonem.

Do rekomendowanych trzylekowych terapii stosowanych u pacjentów po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, wytyczne praktyki klinicznej najczęściej wymieniają metforminę + pochodne sulfonylomocznika w skojarzeniu z dodatkowym lekiem: inhibitorem alfa-glukozydazy; inhibitorem DPP-4; agonistą receptora GLP-1; inhibitory SGLT-2, pioglitazonem, insuliną.

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w dwu i trzyskładnikowej terapii cukrzycy typu 2 można wyróżnić: metforminę, pochodne sulfonylomocznika (glipizydy, gliklazydy, glimapirydy), inhibitory alfa-glukozydazy, insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH.

Leki inkretynowe (inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1), inhibitory SGLT-2 oraz pochodne tiazolidynodionu (glitazony) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

## Skuteczność kliniczna

Kryteria włączenia do analizy spełniło 14 badań klinicznych – w tym: 9 RCT porównujących bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z monoterapią metforminy; 3 RCT porównujące bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą; 2 RCT porównujące bezpośrednio efektywność sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika + placebo.

Ponadto do pośredniego porównania efektywności sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z [redacted] włączono 1 RCT, w którym porównano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo [redacted].

Agencja zwraca uwagę, że wskazane byłoby uwzględnienie w analizie klinicznej przeprowadzenie porównania z innymi lekami z grupy DPP-4, które stanowią komparator dla ocenianej technologii medycznej. Przeprowadzenie takiego porównania mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu. Badaniem bezpośrednio porównującym inhibitory DPP-4: (saksagliptyna + MET vs sitagliptyna + MET) jest RCT Scheen 2010. W badaniu Scheen 2010 wykazano porównywalną poprawę kontroli glikemii oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obu terapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia metforminą nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

### Terapia dwulekowa

#### Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

- zmiana HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było istotnie statystycznie (IS) większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870 [WMD= -0,64 (-0,77; -0,52), p<0,00001], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD= -0,67 (95% CI: -0,79; -0,56), p<0,00001]).

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

W grupie leczonych sitagliptyną + metformina odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c < 7% był IS wyższy w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=2,23 (95% CI: 1,71; 2,91), p<0,0001]; [NNT=4,10 (95% CI: 3,6; 4,8)]. Metaanaliza z uwzględnieniem badania NCT01338870 również wykazała IS różnicę na korzyść sitagliptyny [RR=2,15 (95% CI: 1,68; 2,76), p<0,00001]; [NNT=4,18 (95% CI: 3,6; 4,9)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie leczonych sitagliptyną + metformina było IS większe niż w grupie placebo + metformina (wynik IS zarówno dla metaanalizy z uwzględnieniem badania NCT01338870 [WMD=-1,14 (95% CI: -1,30; -0,97), p<0,00001], jak i dla metaanalizy z wyłączeniem tego badania [WMD=-1,14 (95% CI: -1,31; -0,97), p<0,00001]).

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Metaanaliza wszystkich włączonych badań uzyskała poziom IS i była na korzyść grupy + metformina [WMD= -1,99 (95% CI: -2,60; -1,38), p<0,0001].

- masa ciała

W przypadku metaanalizy z włączeniem badania NCT01338870 [WMD= -0,05 (95% CI: -0,21; 0,11), p=0,54], jak również bez uwzględnienia tego badania [WMD=0,17 (95% CI: -0,16; 0,50), p=0,31], wynik był nieistotny statystycznie (NS).

- zmiana HOMA-β

Metaanaliza wszystkich badań osiągnęła poziom IS i była na korzyść grupy sitagliptyna + metformina [WMD=9,05 (95% CI: 2,99; 15,10), p=0,003].

- zmiana HOMA-IR

W wyniku metaanalizy nie uzyskano IS wyniku, badane grupy są porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,26 (95% CI: -0,58; 0,06), p=0,11].

#### Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonylomocznika + metformina

- zmiana HbA1c

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami – WMD=0,04 (95% CI: -0,05; 0,12), p=0,36.

- odsetek pacjentów z HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy pochodnych sulfonilomocznika (glimepirydu) uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% [RR=0,88 (95% CI: 0,78; 0,99), p=0,03]; [NNT=13,77 (95% CI: 7,2; 139,4)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Łączna metaanaliza wszystkich badań nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [WMD=0,09 (95% CI: -0,13; 0,31), p=0,42]

- masa ciała

Sitagliptyna powoduje IS większy spadek wagi w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika (glibenklamidem) [WMD=-1,40 (95% CI: -2,74; -0,06), p=0,04].

- BMI

Sitagliptyna IS bardziej redukowała BMI pacjentów [WMD=-0,51 (95% CI: -1,10; 0,08), p=0,09].

- zmiana HOMA-β

Zmianę HOMA-β analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę +metformina z glipizydem + metformina. Obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego [WMD=-10,40 (95% CI: -21,15; 0,35), p=0,06].

- zmiana HOMA-IR

Zmianę HOMA-IR analizowano w jednym badaniu porównującym sitagliptynę +metformina z glipizydem +metformina. Nie odnotowano IS zmiany pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [WMD=-0,30 (95% CI: -0,94; 0,34), p=0,36].

### Terapia trójlekowa

#### Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

- zmiana poziomu HbA1c

Obniżenie poziomu HbA1c było IS większe w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-0,78 (95% CI: -0,98; -0,57), p<0,00001] i [WMD=-0,89 (95% CI: -1,10; -0,68), p<0,00001].

- odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c < 7%

IS więcej pacjentów z grupy sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej < 7% w porównaniu z grupą placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=23,74 (95% CI: 3,28; 171,89), p=0,002], [NNT=4,62 (95% CI: 3,4; 7,3)].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Odnotowano IS lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-1,06 (95% CI: -1,41; -0,71), p<0,00001] i [WMD=-1,14 (95% CI: -1,74; -0,54), p=0,0002].

- zmiana poziomu glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku

Wynik wskazuje na znamienne statystycznie lepszą skuteczność sitagliptyny w zakresie tego punktu końcowego zarówno uwzględniając badanie NCT01076075, jak i bez tego badania – odpowiednio: [WMD=-2,17 (95% CI: -2,76; -1,58), p<0,00001] i [WMD=-2,04 (95% CI: -3,45; -0,63), p=0,004].

- masa ciała

Wzrost masy ciała w grupie sitagliptyny + pochodna sulfonilomocznika + metformina był IS większy niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [WMD=1,10 (95% CI: 0,32; 1,88), p=0,006].



## Bezpieczeństwo stosowania

### Terapia dwulekowa

#### Sitagliptyna + metformina vs placebo + metformina

- zgony

Częstość występowania zgonów w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina była porównywalna z obserwowaną w grupie placebo + metformina [RR=0,33 (95% CI: 0,01; 7,91), p=0,49].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,01 (95% CI: 0,91; 1,12), p=0,85], jak i bez tego badania [RR=1,02 (95% CI: 0,92; 1,13), p=0,73].

- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza nie wykazała różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie otrzymujących sitagliptynę + metformina w stosunku do grupy placebo + metformina [RR=1,08 (95% CI: 0,75; 1,53), p=0,69].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,82 (95% CI: 0,47; 1,44), p=0,49].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=0,33 (95% CI: 0,03; 3,14), p=0,33].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach [RR=0,83 (95% CI: 0,49; 1,41), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w obu badanych grupach [RR=3,48 (95% CI: 0,73; 16,64), p=0,12].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza wskazuje na IS częstsze przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie sitagliptyny + metformina niż w grupie placebo + metformina [RR=4,08 (95% CI: 1,07; 15,51), p=0,04]; [NNT=85,4 (95% CI: 18,1; 3757,1)].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie raportowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w żadnej z badanych grup.

- hipoglikemia

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania hipoglikemii w obu badanych grupach zarówno z uwzględnieniem badania NCT01338870 [RR=1,17 (95% CI: 0,58; 2,34), p=0,58], jak i bez [RR=0,95 (95% CI: 0,45; 3,19), p=0,90].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w obu badanych grupach [RR=1,18 (95% CI: 0,83; 1,68), p=0,35].

#### Sitagliptyna + metformina vs pochodne sulfonilomocznika + metformina

- zgony

Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy badanymi grupami [RR=0,43 (95% CI: 0,06; 2,88), p=0,38].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego (wynik na granicy IS) [RR=0,90 (95% CI: 0,81; 1,00), p=0,05].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,45 (95% CI: 0,37; 0,54), p<0,0001], [NNT=6,8 (95% CI: 6,0; 8,2)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Metaanaliza nie wykazała IS różnic [RR=1,07 (95% CI: 0,75; 1,52), p=0,72].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Metaanaliza obu wyników nie była IS – RR=0,67 (95% CI: 0,11; 3,97), p=0,65.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,72 (95% CI: 0,27; 11,05), p=0,57].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami [RR=1,00 (95% CI: 0,42; 2,38), p=0,99].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Metaanaliza nie wykazała IS różnicy pomiędzy grupami pod względem tego punktu końcowego [RR=2,20 (95% CI: 0,17; 28,09), p=0,54].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Częstość przerywania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku porównania sitagliptyny + metformina i glimepirydu + metformina była porównywalna [RR=3,01 (95% CI: 0,12; 73,76), p=0,50].

- hipoglikemia

Metaanaliza wyników ze wszystkich dostępnych badań wykazała IS lepszy profil bezpieczeństwa sitagliptyny pod względem tego punktu końcowego [RR=0,22 (95% CI: 0,11; 0,45), p<0,0001], [NNT=4,7 (95% CI: 4,1; 6,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego analizowano wyłącznie dla porównania sitagliptyny z glipizydem (+ metformina). Różnica pomiędzy grupami nie była IS [RR=1,01 (95% CI: 0,74; 1,38), p=0,96].

### Terapia trójlekowa

#### Sitagliptyna + pochodna sulfonilomocznika + metformina vs placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina

- zgony

Częstość występowania zgonów była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była porównywalna w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina w stosunku do grupy placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=1,19 (95% CI: 0,95; 1,48), p=0,13].

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina niż w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,56 (95% CI: 1,18; 5,53), p=0,02], [NNT=9,07 (95% CI: 5,1; 38,9)].

- poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=3,41 (95% CI: 0,72; 16,06), p=0,12].

- poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Nie zaobserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,97 (95% CI: 0,14; 6,80), p=0,98].

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=0,32 (0,01; 7,89), p=0,49].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych

Przerywanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonilomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonilomocznika + metformina [RR=2,92 (95% CI: 0,12; 71,02), p=0,51].

- przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Nie zaobserwowano przypadków przerwania leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina ani w grupie placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina.

- hipoglikemia

Hipoglikemia występowała IS częściej w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina w porównaniu do grupy placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=18,51 (95% CI: 2,52; 135,96),  $p < 0,0001$ ]; [NNT=6,45 (95% CI: 4,5; 11,7)].

- zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego raportowano z porównywalną częstością w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną + pochodna sulfonylomocznika + metformina oraz w grupie placebo + pochodna sulfonylomocznika + metformina [RR=0,61 (95% CI: 0,21; 1,81),  $p=0,37$ ].

[REDACTED]

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy użyteczności kosztowej (CUA) jest ekonomiczna ocena terapii dwulekowej z zastosowaniem preparatu zawierającego sitagliptynę (Januvia) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z terapią dwulekową z zastosowaniem pochodnej sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, [REDACTED]

Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) jest porównanie kosztów terapii trzylekowej z zastosowaniem preparatu zawierającego sitagliptynę (Januvia) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z [REDACTED]

Analiza kosztów-użyteczności – w ramach analizy przeprowadzono porównanie terapii sitagliptyną (100 mg dziennie) w skojarzeniu z metforminą (2000 mg dziennie) vs terapia metforminą (2000 mg

dziennie) w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizyd 10 mg dziennie) w populacji T2DM, u których terapia metforminą nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W analizie klinicznej dane dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania sitagliptyny + MET z SU + MET zaczerpnięto z trzech badań RCT (Arechavaleta 2011, Nauck 2007, Koren 2012). W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę sitagliptyny + MET między innymi w zmianie masy ciała i prawdopodobieństwie wystąpienia hipoglikemii.

Analiza minimalizacji kosztów – w ramach analizy przeprowadzono porównanie terapii sitagliptyną (100 mg dziennie) w skojarzeniu z metforminą (2000 mg dziennie) i pochodną sulfonilomocznika (glimepiryd) vs

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent) w horyzoncie czasowym:

- W analizie kosztów-użyteczności - przyjęto dożywotni horyzont

- W analizie minimalizacji-kosztów

W analizie kosztów-użyteczności analizowano następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków – preparaty sitagliptyny (Januvia, Janumet), metformina, pochodna sulfonilomocznika, insulina (prosta i intensywna insulinoterapia);
- koszt podania insuliny – igły do piór insulinowych;
- monitorowanie glikemii – glukometr, paski do glukometru, lancety do nakłuwaczy;
- powikłaniami cukrzycy – niedokrwienna choroba serca, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, udar, amputacja, utrata wzroku, niewydolność nerek;
- zgon związany z cukrzycą, w wyniku powikłań cukrzycy bądź z każdej przyczyny;
- umiarkowany albo ciężki epizod cukrzycy.

W analizie minimalizacji-kosztów analizowano następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków –

W analizach

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model JADE (ang. The Januvia Diabetes Economic model) skonstruowany w programie Microsoft Visual Basic 6.3 (ang. Visual Basic for Applicants VBA) w pakiecie Microsoft Office Excel 2003, w oparciu o model UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study).

Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel.

Ograniczenia według wnioskodawcy obejmują m. in. głównie niepewność oszacowań dotyczących kosztów leczenia powikłań cukrzycy, a także samej cukrzycy, w tym szczególnie dla perspektywy

wspólnej, dla której trudno wiarygodnie oszacować te koszty (koszty te szacowano w oparciu o dane z literatury, szacunki ekspertów oraz wyceny procedur NFZ)”.  
[redacted]

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość w wyniku zastosowania sitagliptyny (Januvia) w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z: metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizyd):  
[redacted]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy kosztów użyteczności wskazują,  
[redacted]

Sitagliptyna + MET vs SU + MET – p  
[redacted]

**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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia stosowania preparatu Januvia (sitagliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w dwu- i trój-lekowej terapii doustnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

[redacted] monitorowaniem leczenia.  
[redacted]

Ograniczenia według AOTM dotyczą m. in. braku przedstawienia wyników analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta, [redacted] dla wnioskowanego leku, co jest wymagane i zgodne z wytycznymi AOTM.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci:

[REDACTED]

[REDACTED]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na poziomie [REDACTED] pacjentów w pierwszym roku i [REDACTED] pacjentów w drugim roku analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDACTED]

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania aktualnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, dotyczących zastosowania sitagliptyny w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych (Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2014, University of Michigan Health System (UMHS) 2014, American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) 2013, Canadian Diabetes Association (CDA) 2013, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 oraz National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2009 (2010) dotyczących stosowania sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu II. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie oprócz jednej miały ograniczenia. Najczęściej sitagliptyna rekomendowana jest w co najmniej II linii leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą oraz/lub pochodną sulfonilomocznika.

Odnaleziono łącznie 10 rekomendacji refundacyjnych: w tym 2 pozytywne: MTRAC (Wielka Brytania) 2010, CADTH (Kanada) 2010; 5 pozytywne z ograniczeniami: GMMMG (Anglia) 2014, PBAC (Australia) 2011, SMC (Szkocja) 2010, HAS (Francja) 2009, PTAC (Nowozelandia) sierpień 2009; 3 negatywne: PTAC (Nowozelandia) listopad 2009, PTAC (Nowozelandia) 2008, CADTH (Kanada) 2008.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.05.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-21032-1/MG/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN 5909990055920; leczenie cukrzycy typu 2, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniach: leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów dorosłych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniach: leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów dorosłych.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Januvia (sitagliptyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-18/2014.