



Rekomendacja nr 245/2014

z dnia 17 listopada 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe nie wskazują na przewagę linagliptyny lub przewaga ta jest niewielka nad dotychczas stosowanymi terapiami.

Linagliptyna jest lekiem z grupy DPP-4 (inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4), stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 i o zbliżonej do nich skuteczności.

Bardzo wysokie koszty terapii nie są uzasadnione istotną korzyścią kliniczną dla pacjenta.

Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.



Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, wnioskuje o kategorię dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej, z deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, oraz proponuje cenę zbytu netto [REDAKOWANE]. Wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 to cukrzyca wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności. Cukrzyca jest chorobą społeczną. Chorobowość cukrzycy typu 2 w Polsce wynosi 1,6-3,7% (w miastach jest większa), na świecie średnio 3,5%.

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe. Leczenie obejmuje edukację terapeutyczną, leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny, leczenie farmakologiczne (doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami działającymi na układ inkretynowy, insuliną), zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej oraz leczenie powikłań cukrzycy. Postępowanie nefarmakologiczne jest tak samo ważne jak farmakologiczne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Linagliptyna (LIN) jest inhibitorem enzymu peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy.

Produkt Trajenta jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

- stosowanie w monoterapii:

- u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek.

- stosowanie w terapii skojarzonej:

- w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

- w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
- w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Alternatywna technologia medyczna

Jako komparatory wnioskodawca wskazał:

- dla terapii dwulekowej: metformina + pochodne sulfonylomocznika, metformina + inne inhibitory DPP-4, metformina + insulina bazalna,
- dla terapii trzylekowej: metformina + pochodne sulfonylomocznika + inne inhibitory DPP-4, metformina + pochodne sulfonylomocznika + insulina bazalna.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 15 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny wśród pacjentów z cukrzycą typu 2:

- 1 badanie porównujące linagliptynę z sitagliptyną, w monoterapii: *Rauch 2012* (ze względu na krótki okres obserwacji badanie włączono jedynie w zakresie porównania bezpieczeństwa z sitagliptyną);
- 3 badania porównujące linagliptynę z glicemipirydem, obydwa w skojarzeniu z metforminą: *Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014*;
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo, w monoterapii: *Barnett 2012, del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012*;
- 3 badania porównujące linagliptynę z placebo, obydwa w skojarzeniu z metforminą: *Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011*;
- 1 badanie porównujące linagliptynę z placebo, obydwa w terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika): *Owens 2011*
- 4 badania porównujące linagliptynę z placebo, w których pacjenci przyjmowali linagliptynę w monoterapii bądź w skojarzeniu z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi: *McGill 2013, Thrasher 2012, Yki-Järvinen 2013, Barnett 2013*.

Odnalezione 3 badania kliniczne *Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014* uznano za wystarczające do oceny porównania linagliptyny względem glicemipirydu.

Dla pozostałych porównań (z gliklazidem, innymi inhibitorami DPP-4, insulinami) przeprowadzono odrębne wyszukiwania, których celem było odnalezienie badań umożliwiających wykonanie porównań pośrednich poprzez wspólną grupę placebo.

Dla porównania pośredniego z innymi inhibitorami DPP-4 do przeglądu systematycznego włączono:

dla terapii dwulekowej:

- 3 badania porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo w terapii dwulekowej (*DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009 i Yang 2011*);

- 8 badań porównujących skuteczność sitagliptyny z placebo (*Bergental 2012, Charbonnel 2006, Derosa 2012a, Lavallo-González 2013, Raz 2008, Rosenstock 2012, Scott 2008 i Yang 2012*);
- 4 badania porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo (*Bosi 2007, Bosi 2009, Derosa 2012b i Pan 2012*);

dla terapii trójlekowej:

- 1 badanie porównujące skuteczność saksagliptyny z placebo (*Moses 2013*);
- 2 badania porównujące skuteczność sitagliptyny z placebo (*Hermansen 2007 i Makdissi 2012*);
- 1 badanie porównujące skuteczność wildagliptyny z placebo (*Lukashevich 2013*).

Wszystkie włączone badania dla terapii dwulekowej były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Populacja badana liczyła od 570 do 1309 pacjentów w badaniach dotyczących saksagliptyny, od 178 do 1284 w badaniach dla sitagliptyny i od 167 do 1179 w badaniach dotyczących wildagliptyny.

Wszystkie włączone badania dla terapii trójlekowej były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Populacja w badaniach wynosiła od 22 (badanie *Makdissi 2012*) do 441 randomizowanych pacjentów.

W przypadku badań dotyczących terapii dwulekowej badania: *Jadzinsky 2009, Bosi 2009, Chen 2010, Derosa 2012a, Derosa 2012b* dotyczyły populacji pacjentów z nieleczoną wcześniej cukrzycą. Jest to populacja pacjentów inna niż wnioskowana (po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia metforminą lub skojarzeniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika). W analizie wnioskodawcy wyniki tych badań metaanalizowano i porównano z wynikami badań dla linagliptyny, które przeprowadzane były w populacji zgodnej z wnioskowaną.

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii dwulekowej

Porównanie bezpośrednio z glimepirydem

W badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie linagliptyny względem glimepirydu (*Gallwitz 2012*) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść glimepirydu w punktach końcowych dotyczących odsetka pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c do poziomu poniżej 6,5% oraz w odsetku pacjentów, u których nastąpiła redukcja HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego. Odsetki pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7% były porównywalne pomiędzy grupami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w 12 tygodniowych obserwacjach (badanie *Forst 2010, Forst 2014*) w zakresie redukcji poziomu HbA1c, jednak w badaniu porównującym obie terapie w 104 tygodniowym horyzoncie obserwacji (badanie *Gallwitz 2012*), różnica ta była istotna statystycznie na korzyść glimepirydu, WMD (średnia ważona różnic) =0,2, 95% CI=(0,12; 0,28).

Ponadto, terapia glimepirydem związana była z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy na czczo w porównaniu do tej obserwowanej w grupie linagliptyny, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym okresie obserwacji.

Insulinooporność była oceniana przy pomocy wskaźnika HOMA IR. W warunkach fizjologicznych wartość tego współczynnika wynosi 1,0. Ocena insulinooporności dokonana po 12 tygodniach terapii w populacji *per protocol* nie wykazała istotnych różnic pomiędzy linagliptyną i glimepirydem. W 104 tygodniowej obserwacji pacjenci przyjmujący linagliptynę w skojarzeniu z metforminą zredukowali wskaźnik HOMA IR, natomiast wśród pacjentów przyjmujących glimepiryd w skojarzeniu z metforminą, wskaźnik ten uległ podwyższeniu; różnica osiągnęła istotność statystyczną, WMD =-0,85, 95%CI=(-1,38; -0,32).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a glimepirydem w zakresie zmiany poposiłkowego stężenia glukozy względem wartości wyjściowych po 104 tygodniach terapii oraz zmiany wskaźnika czynności komórek trzustki (HOMA β) ocenianego po 12 tygodniach.

Porównanie pośrednie z innymi DPP-4

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy linagliptyną a saksagliptyną/sitagliptyną/wildagliptyną w zakresie takich punktów jak: zmiana HbA1c, zmiana stężenia glukozy na czczo i po posiłku (za wyjątkiem wildagliptyny), ocena insulinooporności (HOMA IR) i czynności komórek trzustki (HOMA β), odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Wykazano istotną przewagę linagliptyny nad wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, WMD=-2,01, 95% CI=(-3,83; -0,19).

Ze względu na ww. uwagi dotyczące włączania do oceny skuteczności badań z nieadekwatną populacją (pacjenci którzy nie byli wcześniej leczeni) Agencja przeprowadziła obliczenia korygujące polegające na wyłączeniu badań przeprowadzonych w populacji pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni.

Po przeprowadzonych obliczeniach korygujących nastąpiła zmiana wnioskowania odnośnie porównania linagliptyny z wildagliptyną w zakresie zmiany stężenia glukozy 2 godziny po posiłku. Po obliczeniach korygujących jest to różnica nieistotna statystycznie WMD=-1,82 (-3,67;0,03). W przypadku pozostałych parametrów wnioskowanie nie uległo zmianie.

Analiza skuteczności linagliptyny w terapii trójlekowej

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami trójlekowymi linagliptyny względem innych inhibitorów DPP-4 w zakresie takich punktów jak:

- zmiana HbA1c (za wyjątkiem porównania z sitagliptyną),
- zmiana poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 7%,
- odsetek pacjentów z poziomem HbA1c poniżej 6,5%.

Porównanie pośrednie linagliptyny i sitagliptyny wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść linagliptyny w zakresie redukcji poziomu HbA1c, WMD=0,26, 95% CI=(0,02; 0,50).

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa linagliptyny przeprowadzono w oparciu o badania porównujące LIN względem:

- placebo - w monoterapii: Barnett 2012, Del Prato 2011, Haak 2012, Kawamori 2012; w terapii dwulekowej: Forst 2010, Ross 2012, Taskinen 2011; w terapii trójlekowej: Owens 2011,
- glimepirydu - linagliptyna podawana z metforminą względem glimepirydu w skojarzeniu z metforminą: badanie Forst 2010, Gallwitz 2012, Forst 2014.
- Sitagliptyny - badanie Rauch 2012, w którym porównywano stosowane w monoterapii linagliptynę i sitagliptynę,
- wildagliptyny – porównanie pośrednie.

Linagliptyna vs placebo

Do oceny włączono badania opisujące stosowanie linagliptyny w monoterapii, czyli we wskazaniu szerszym niż wnioskowane oraz takie, w których tylko część populacji stosowała linagliptynę zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, a pozostałym pacjentom linagliptynę podawano w skojarzeniu

z różnymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy czym połączenia te nie były zgodne z ChPL dla linagliptyny.

Metaanaliza badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w grupie linagliptyny w porównaniu do grupy placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, a także w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zgony i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Terapia linagliptyną związana jest z istotnie rzadszym, w porównaniu do grupy kontrolnej, występowaniem infekcji, OR=0,77, 95% CI=(0,61; 0,96), p=0,02, RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,03 oraz hiperglikemii, OR=0,47, 95% CI=(0,35; 0,62), p<0,0001, RD=-0,07, 95% CI=(-0,09; -0,04), p<0,0001.

Jedynie zdarzenia niepożądane występujące istotnie statystycznie częściej podczas terapii linagliptyną to zdarzenia naczyniowe oraz związane ze skórą.

Linagliptyna vs glimepiryd

Terapia linagliptyną związana jest z istotnie statystycznie rzadszym, w porównaniu do glimepirydu, występowaniem: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, OR=0,28, 95% CI=(0,22; 0,36), p<0,0001 i RD=-0,24, 95% CI=(-0,28; -0,19), p<0,0001; hipoglikemii w 104 tygodniowej obserwacji, OR=0,14, 95% CI=(0,11; 0,19), p<0,0001 i RD=-0,29, 95% CI=(-0,33; -0,25), p<0,0001; ciężkiej hipoglikemii w 104 tygodniowej obserwacji, OR=0,08, 95% CI=(0,01; 0,63), p=0,016 i RD=-0,01, 95% CI=(-0,02; -0,01), p=0,002; zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, OR=0,45, 95% CI=(0,23; 0,90), p=0,025, RD=-0,02, 95% CI=(-0,03; 0,00), p=0,021.

U pacjentów przyjmujących linagliptynę występowała istotna statystycznie w porównaniu do glimepirydu redukcja masy ciała, zarówno w 12- jak i 104-tygodniowym okresie obserwacji, WMD, odpowiednio: -1,9, 95% CI=(-3,25; -0,55), p=0,006 i -2,68, 95% CI=(-3,12; -2,24).

Łączna liczba zdarzeń niepożądanych na pacjento-tydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glimepirydu w skojarzeniu z metforminą, IRD (bezwzględna częstość zdarzeń (ang. *incidence rate difference*))=-0,116, 95% CI=(-0,185; -0,048), p=0,001 i IRR (względna częstość zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*))=0,43, 95% CI=(0,255; 0,723), p=0,001.

Łączna liczba epizodów hipoglikemii na pacjento-tydzień terapii była istotnie niższa wśród pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do glimepirydu w skojarzeniu z metforminą, IRD=-0,141, 95% CI=(-0,192; -0,091), p<0,0001 i IRR=0,058, 95% CI=(0,014; 0,243), p<0,0001.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w odsetku zgonów, a także takich zdarzeń niepożądanych jak zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, hiperglikemia, zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym i nowotwory.

Linagliptyna vs sitagliptyna

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także tych związanych z leczeniem, podczas 6 tygodni terapii linagliptyną lub sitagliptyną.

Linagliptyna vs wildagliptyna

Porównanie pośrednie linagliptyny i wildagliptyny stosowanych w skojarzeniu z metforminą było możliwe w zakresie takich punktów końcowych jak: zmiana masy ciała, występowanie hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy linagliptyną a wildagliptyną.

Porównanie terapii linagliptyną i wildagliptyną stosowanych w skojarzeniu z metforminą i sulfonylmocznikiem było możliwe w zakresie częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej

hipoglikemii. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Trajenta, bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszano występowanie hipoglikemii (linagliptyna podawana była w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika). Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) występowało zapalenie nosa i gardła, kaszel, zapalenie trzustki (linagliptyna w skojarzeniu z insuliną), zaparcia, wysypkę, zwiększona aktywność amylazy. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) raportowano obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę.

Nie zidentyfikowano na stronie URPL żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Trajenta (linagliptyna). Na stronie FDA autorzy analizy klinicznej odnaleźli informację o doniesieniach o ostrym zapaleniu trzustki, w tym śmiertelnym zapaleniu trzustki, u pacjentów przyjmujących produkt Trajenta oraz Jentadueto, pochodzące z okresu po rejestracji ww. leku.

Informacje na temat bezpieczeństwa linagliptyny (produkt Trajenta) oraz linagliptyny w skojarzeniu z metforminą (produkt Jentadueto) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zgodnie z danymi do grudnia 2013 roku odnotowano ogółem 560 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej linagliptyna. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy kosztów-użyteczności wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania LIN + MET (terapia dwulekowa; po niepowodzeniu terapii metforminą (MET) w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi) i LIN + MET + SU (terapia trzylekowa; po niepowodzeniu MET + SU (SU - pochodne sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi). Wnioskodawca przedstawił analizę koszt-użyteczności porównującą w terapii dwulekowej LIN + MET vs. GLIMEP + MET oraz LIN + MET vs. WILDA (wildagliptyna)+ MET, a w terapii trójlekowej LIN + MET + SU vs. WILDA + MET + SU. Przyjęto brak różnic w skuteczności i modelowano różnice dotyczące bezpieczeństwa, tj. występowania hipoglikemii i zmiany masy ciała.

W analizie przyjęto perspektywę NFZ i perspektywę wspólną (NFZ+pacjent). Horyzont czasowy dla schematu LIN + MET vs. GLIMEP + MET wyniósł 2 lata, dla pozostałych porównań przyjęto horyzont czasowy równy 6 miesięcy. Dyskontowanie dla efektów zdrowotnych przyjęto na poziomie 3,5%, dla kosztów 5%. Wnioskodawca uwzględnił koszty substancji czynnych oraz koszty działań niepożądanych (ciężkich hipoglikemii).

Wnioskodawca przyjął, że wnioskowana interwencja różni się od komparatorów jedynie w zakresie bezpieczeństwa stosowania, tj. stosowanie linagliptyny wiąże się z mniejszą liczbą epizodów łagodnej hipoglikemii lub ze spadkiem masy ciała. Następnie epizodom hipoglikemii lub zmianie masy ciała

przypisano ubytki użyteczności co pozwoliło oszacować różnicę w QALY uzyskiwanych za pomocą poszczególnych terapii. Koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.06.2014 r. oraz komunikat DGL NFZ za okres styczeń-grudzień 2013, a koszty działań niepożądanych w oparciu o publikacje *Grzeszczak 2012* i *Tigbe 2013*. Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową (zbadano wpływ zmiany stóp procentowych i wartości użyteczności) i probabilistyczną analizę wrażliwości (dla prawdopodobieństw hipoglikemii i zmiany masy ciała).

Jako ograniczenia modelu wnioskodawca wymienia wykorzystanie wyników porównań pośrednich, brak uwzględnienia w modelu długookresowych powikłań związanych z cukrzycą typu 2 oraz modelowanie wyłącznie zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią, bez uwzględnienia skuteczności leków. Dodatkowo, porównanie linagliptyny z wildagliptyną z perspektywy NFZ jest niezasadne, w związku z brakiem refundacji wildagliptyny (zasadne porównanie z perspektywy wspólnej lub analiza zakładająca objęcie refundacją wildagliptyny).

W opinii Agencji, wątpliwości budzi szereg założeń przyjętych przez wnioskodawcę oraz sam wybór techniki analitycznej (właściwą zdaniem Agencji techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów). Deterministyczna analiza wrażliwości sprawdza jedynie konsekwencje zmiany stóp dyskontowych oraz w wąskim zakresie użyteczności. Analiza probabilistyczna jest szcążkowa, opisana niejasno, w sposób uniemożliwiający weryfikację, a jej wyniki budzą wątpliwości (w szczególności wykres liniowy zamiast „chmury”). W opinii wnioskodawcy linagliptyna jest opłacalna niezależnie od scenariusza, a analiza probabilistyczna wykazuje duże prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności. Analiza wrażliwości przedstawiona przez wnioskodawcę nie pozwala zdaniem Agencji wnioskować na temat stabilności wyników analizy ekonomicznej, w szczególności nie pozwala na wyciągnięcie wniosku o stabilności wyników.

Wnioski z analizy ekonomicznej wnioskodawcy są zdaniem Agencji obarczone dużą niepewnością, z uwagi na nieprawidłową technikę analityczną oraz szereg innych uchybień.

LIN + MET vs. GLIMEP + MET (terapia dwulekowa)

W analizie wnioskodawcy, dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP (glimepiryd) + MET, ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 37 tys. PLN/QALY bez RSS i ██████████ PLN/QALY z RSS. Z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 52 tys. PLN/QALY bez RSS i ██████████ PLN/QALY z RSS. Wyniki należy odnieść do aktualnie obowiązującego progu opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALY.

LIN + MET vs. WILDA + MET (terapia dwulekowa)

Dla porównania LIN + MET vs. WILDA + MET, ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 3,42 mln PLN/QALY bez RSS i ██████████ PLN/QALY z RSS. Zdaniem wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej LIN + MET jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

LIN + MET + SU vs. WILDA + MET + SU (terapia trzylekowa)

Natomiast dla porównania LIN + MET + SU vs. WILDA + MET + SU, ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 77 tys. PLN/QALY bez RSS i ██████████ PLN/QALY z RSS. Z perspektywy wspólnej LIN + MET + SU jest terapią dominującą wg wnioskodawcy (tańszą i skuteczniejszą). Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny. Wyniki należy odnieść do aktualnie obowiązującego progu opłacalności w wysokości 119 577 PLN/QALY.

Analiza progowa wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 312,69 do ██████████ PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LIN + MET vs. WILDA + MET (terapia dwulekowa) i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego

Trajenta wynosi, zdaniem wnioskodawcy, od 3,63 do [] PLN, w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LIN + MET + SU vs. WILDA + MET + SU (terapia trzylekowa) i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi, zdaniem wnioskodawcy, od 210,74 do [] PLN w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

Obliczenia Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji, uzupełniając przedstawiono wyniki analiz wnioskodawcy z powszechnie stosowanym zestawem użyteczności i po poprawieniu zauważonych błędów metodologicznych. Koszt za DDD linagliptyny jest około [] krotnie wyższy od kosztu za DDD glimepirydu z perspektywy NFZ i około [] krotnie wyższy z perspektywy wspólnej. Cena progowa linagliptyny, tj. cena zbytu netto opakowania linagliptyny, przy której koszt DDD linagliptyny jest nie wyższy od kosztu DDD glimepirydu, z perspektywy NFZ wynosi 4,33 PLN bez RSS i [] z RSS. Z perspektywy wspólnej, cena progowa wynosi 6,03 i [], odpowiednio bez i z RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] za opakowanie. Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości wskazują na znaczną niestabilność wyników ze względu na przyjęte użyteczności. Po zmianie użyteczności terapia LIN + MET jest nieefektywna kosztowo dla porównania z GLIMEP + MET.

Aktualizacja wyliczeń wnioskodawcy na podstawie nowej wysokości proggu

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LIN + MET vs. GLIMEP + MET i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 335,93 do [], w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] PLN za opakowanie.

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET vs. WILDA + MET i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 3,97 do [] w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania LINA + MET + SU vs. WILDA + MET + SU i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Trajenta wynosi w modelu wnioskodawcy od 226,52 do [] PLN, w zależności od perspektywy i uwzględnienia RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [] PLN za opakowanie. Wyniki z perspektywy NFZ nie są miarodajne z uwagi na brak refundacji wildagliptyny.

Analiza wrażliwości

Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości wskazują na znaczną niestabilność wyników ze względu na przyjęte użyteczności. Po zmianie użyteczności terapia LIN + MET jest nieefektywna kosztowo dla porównania z GLIMEP + MET.

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.)

W opinii wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności opisane przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zdaniem Agencji, analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad produktami leczniczymi obecnie

refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena progowa linagliptyny, tj. cena zbytu netto opakowania linagliptyny, przy której koszt DDD linagliptyny jest nie wyższy od kosztu DDD glimepirydu, z perspektywy NFZ wynosi 4,33 PLN bez RSS i [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej cena progowa wynosi 6,03 i [REDACTED], odpowiednio bez i z RSS. Oszacowane ceny należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] za opakowanie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej wraz z wnioskiem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia do refundacji linagliptyny (Trajenta) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z metforminą (terapia dwulekowa) oraz terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (terapia trzylekowa).

Na podstawie danych NFZ wyznaczono liczbę chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 – 2 246 783 pacjentów.

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie linagliptyny jedynie w terapii dwu- i trójlekowej, w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W analizie wnioskodawcy założono, że liczba chorych na cukrzycę typu 2 jest stała, a dodatkowo, że struktura stosowanego leczenia nie zmienia się. Możliwe są zmiany w obrębie całkowitej populacji (dochodzą nowo zdiagnozowani pacjenci, występują zgony, pacjenci rozpoczynają terapię lub ją modyfikują), jednak przyjęto, że nie wpływają one na liczbę jednocześnie leczonych pacjentów oraz strukturę poszczególnych metod terapii.

Z badań dotyczących struktury leczenia cukrzycy w Polsce wynika, że około 41,43% wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 jest leczonych w ww. sposób. Zatem docelowa wielkość populacji, odpowiadająca wnioskowanemu wskazaniu jest równa 930 845 pacjentów.

W wyliczeniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego – NFZ, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Scenariusz nowy zakłada, że wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji linagliptyny będzie się wiązało ze zmniejszonym zapotrzebowaniem na inne leki przeciwcukrzycowe. Jednocześnie przyjęto, że w populacji docelowej, taki sam odsetek pacjentów będzie przyjmować metforminę, więc refundowanie linagliptyny nie wpłynie na sprzedaż metforminy. W analizie założono, że stopień zastępowania poszczególnych schematów terapeutycznych przez linagliptynę skojarzoną z metforminą lub z metforminą i sulfonylomocznikiem będzie proporcjonalny do wcześniejszego udziału poszczególnych schematów leczenia w populacji docelowej.

Docelowy udział linagliptyny w rynku leków refundowanych szacowano w oparciu o dostępne dane z Węgier, Estonii i Chorwacji, w oparciu o dane NFZ i w oparciu o podejście epidemiologiczne. W zależności od zastosowanej metody, wielkość populacji leczonej linagliptyną, wynosi około 3 452 i 3 409 pacjentów w pierwszym roku analizy oraz 7 676 i 7 455 w drugim roku analizy.

Przy proponowanej cenie (cena detaliczna [REDACTED]) linagliptyna kwalifikuje się do odpłatności 30%. W analizie dodatkowo przyjęto [REDACTED].

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty leków (linagliptyna, metformina, pochodne sulfonylomocznika, akarboza i insuliny).

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej, za odpłatnością 30%, w wariantcie podstawowym zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji, odpowiednio o 3,7 mln PLN i 8,2 mln PLN.

Po uwzględnieniu RSS, inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji, odpowiednio [redacted] PLN i [redacted]. Koszty całkowite płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii przeciwcukrzycowych to ok. 533 mln i 537 mln PLN w kolejnych latach horyzontu czasowego (w tym 5,3 mln i 11,6 mln PLN to koszt refundacji linagliptyny) w wariantach bez RSS i [redacted] w wariantach z RSS PLN (w tym [redacted] PLN i [redacted] PLN to koszt refundacji linagliptyny).

W wariantach minimalnym, całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy, odpowiednio ok. 531 mln PLN i 533 mln PLN (bez RSS). W wariantach tym, wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych wiąże się ze wzrostem kosztów o 2,4 mln PLN i 4,2 mln PLN, natomiast po uwzględnieniu RSS szacowany wzrost kosztów wyniesie ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN.

W wariantach maksymalnym, całkowite koszty związane z refundacją leków przeciwcukrzycowych ogółem wyniosą w populacji docelowej w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio ok. 534 mln PLN i 541 mln PLN. W wariantach tym, wprowadzenie linagliptyny na listę leków refundowanych spowoduje wzrost wydatków w dwóch kolejnych latach o ok. 4,9 mln PLN i 11,6 mln PLN. Po uwzględnieniu RSS, inkrementalne koszty ze strony płatnika publicznego wyniosą w pierwszym roku i drugim roku od wprowadzenia refundacji, odpowiednio o ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na objęciu refundacją pierwszych odpowiedników leku Enbrel (etanercept). Mając na uwadze art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji spowoduje to obniżenie wydatków NFZ o 25%. Wielkość uwolnionych środków jest większa od wzrostu wydatków prognozowanego w ramach analizy wpływu na budżet. Należy mieć jednak na uwadze, że uwolnienie środków wynika wprost z ustawy o refundacji oraz wymaga złożenia odpowiedniego wniosku przez producenta leku generycznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne PTD 2014, Royal Australian College of General Practitioners RACGP 2014-2015, American Diabetes Association ADA 2014, American Association of Clinical Endocrinologists AACE 2013, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2013, American College of Physicians ACP 2012, International Diabetes Federation IDF 2012, Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2010, National Institute for Health and Care Excellence NICE 2009).

Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się do stosowania wnioskowanego leku; w rekomendacjach wymienione są inhibitory DPP-4. Wyjątkiem jest NICE, który, w zaleceniach z 2009, wśród zalecanych inhibitorów DPP-4 nie wymienia linagliptyny, ale w innym miejscu zamieszcza informację o włączeniu linagliptyny do listy zalecanych inhibitorów DPP-4 w przyszłym raporcie.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych na stronach organizacji działających

w ochronie zdrowia oraz agencji HTA, przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanego przez Agencję (w dniu 1 października 2014 r.), odnaleziono 9 aktualnych rekomendacji, w tym:

- 2 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły linagliptyny (East Lancashire Medicines Management Board ELMMB 2014, All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2013);
- 7 rekomendacji pozytywnych z ograniczeniem klinicznym (Greater Manchester Medicines Management Group's GMMMG 2014; Scottish Medicines Consortium SMC 2013; Haute Autorité de santé HAS 2012, 2013; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CDEC 2012; Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee PTAC 2012; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2012).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.09.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-157/JM/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Trajenta (linagliptyna), 30 tab. powlekanych à 5 mg, EAN 5909990896141; we wskazaniu linagliptyna w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, 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 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Trajenta (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 344/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Trajenta (linagliptyna) (EAN: 5909990896141) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą (terapia dwulekowa), kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (terapia trzylekowa), kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii
2. Wniosek o objęcie refundacją Trajenta (linagliptyna) we wskazaniu: w skojarzeniu z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-OT-4350-34/2014.