



**Stanowisko nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.
w sprawie finansowania sitagliptyny (Januvia®)
w leczeniu cukrzycy typu 2**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne wyniki badań sitagliptyny potwierdzają jej efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich punktów końcowych, głównie parametrów biochemicznych w postaci poziomów glikemii i HbA1c, która nie różni się od efektywności pochodnych sulfonylmocznika. Wyniki te oparte są na relatywnie krótkotrwałej obserwacji, co w przypadku przewlekłego charakteru cukrzycy typu 2 nie umożliwia oceny efektywności pod względem twardych punktów końcowych.

Sitagliptyna ma odmienny od pozostałych leków obniżających poziom glukozy mechanizm działania, który jednocześnie może mieć wpływ na układ immunologiczny. Wyniki badań wskazują na podwyższone ryzyko infekcji, reakcji nadwrażliwości oraz zaburzeń autoimmunologicznych u pacjentów leczonych sitagliptyną.

Zastosowanie schematów zawierających sitagliptynę spowodowałoby znaczny wzrost kosztów terapii cukrzycy typu 2 przy efektywności klinicznej podobnej do innych leków, obecnie stosowanych. Wobec tego nie ma podstaw do finansowania sitagliptyny ze środków publicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2 jest przewlekłą chorobą endokrynologiczną polegającą na nieadekwatnym wydzielaniu insuliny przez trzustkę w odpowiedzi na wzrost glikemii w surowicy krwi, bądź też wtórną opornością tkanek docelowych na insulinę. Przewlekła hiperglikemia występująca w nieleczonej cukrzycy doprowadza do mikro- i makroangiopatii, nefropatii, neuropatii oraz uszkodzenia narządu wzroku. Przekłada się to bezpośrednio na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, przewlekłą niewydolność nerek, „stopę cukrzycową”, upośledzenie widzenia i w konsekwencji na zwiększoną śmiertelność oraz znaczne obniżenie jakości życia.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Cukrzyca typu 2 jest chorobą epidemiczną. Szacuje się, że w Polsce 1-2 mln. ludzi cierpi na to schorzenie, podczas gdy wg danych NFZ tylko ok. 0,43 mln. jest objętych czynnym leczeniem.

Obecna standardowa terapia

Leczenie chorych z cukrzycą typu 2 musi uwzględniać zarówno kontrolę glikemii, jak i schorzeń towarzyszących oraz następstw cukrzycy, które bezpośrednio wpływają na jakość i długość życia.

Pierwszym rzutem leczenia mającego na celu kontrolę glikemii w cukrzycy typu drugiego jest modyfikacja stylu życia poprzez stosowanie diety i aktywność fizyczną, które mają doprowadzić do zmniejszenia masy ciała i obniżenia insulinooporności tkanek docelowych.

W razie nieskuteczności zmiany stylu życia standardem w leczeniu farmakologicznym jest stosowanie doustnych leków hipolikemizujących - biguanidu, pochodnych sulfonilomocznika, leków z grupy glitazonów (agoniści receptora PPAR γ) lub akarbozy. Leki te można stosować w monoterapii lub kombinacjach, w zależności od kontroli glikemii i tolerancji terapii.

Proponowana terapia

Sitagliptyna jest nowym doustnym lekiem hipoglikemizującym, charakteryzującym się innowacyjnym mechanizmem działania. Lek blokuje dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4), która bezpośrednio wpływa na poziomy inkretyn, w tym na glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP). Są to substancje uwalniane w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki jednocześnie hamując wydzielanie glukagonu. Jest to system oparty na stężeniu glukozy w surowicy, co teoretycznie oznacza, że w trakcie terapii nie powinno dochodzić do hipoglikemii. [1]

Sitagliptyna jest zarejestrowana w kombinacji z metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, obiema tymi terapiami oraz w kombinacji z agonistami receptora PPAR γ . [1]

Skuteczność proponowanej terapii

Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną do pochodnych sulfonilomocznika i agonistów receptora PPAR γ efektywność w kontroli glikemii w zakresie hemoglobiny A1c i poziomu glukozy na czczo, z niewielką przewagą kombinacji z sitagliptyną (kombinacja z sitagliptyną vs wszystkie inne kombinacje leków – HgA1c WMD -0.40; 95%CI (-0.47; -0.33). [2] W żadnym z wymienionych w przedstawionym raporcie badań pierwotnych nie wykazano przewagi kombinacji z sitagliptyną nad innymi kombinacjami doustnych leków przeciwcukrzycowych w zakresie kontroli glikemii. Najdłuższy okres obserwacji w przedstawionych badaniach naukowych wynosił jeden rok, zamiast twardych punktów końcowych jak śmiertelność ogólna lub wystąpienie charakterystycznych dla cukrzycy powikłań, oceniano punkty zastępcze.

Bezpieczeństwo terapii

Charakterystyka Produktu Leczniczego [1] podaje, że poza hipoglikemią, do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią sitagliptyną należą niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego - nudności, zaparcia, biegunki i bóle brzucha, oraz obrzęki obwodowe. W trakcie wprowadzania preparatu do obrotu odnotowano następujące dodatkowe działania niepożądane (częstość nieznana): reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, pokrzywka oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona.

Metaanaliza Cochrane Collaboration [2] wykazała brak wpływu sitagliptyny na przerwanie terapii ze względu na działania niepożądane oraz występowanie poważnych działań niepożądanych (wyniki nieistotne statystycznie), ale równocześnie wskazała na zwiększone ryzyko infekcji w grupie leczonej sitagliptyną RR 1,29; 95%CI (1,09; 1,52).

Lek, ze względu na swój mechanizm działania, może wywierać na układ immunologiczny wpływ, który dotychczas nie został wystarczająco zbadany w warunkach klinicznych.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Terapia za pomocą sitagliptyny jest wyraźnie droższa od terapii sulfonilomocznikiem, przy porównywalnej kontroli glikemii, ale nieco niższym ryzyku wystąpienia hipoglikemii. Łączny roczny koszt terapii metforminą z sitagliptyną jest wyższy od terapii metforminą z glipizydem o ok. █ tys. zł i różnica ta może być wyższa w przypadku stosowania tańszych odpowiedników glipizydu. Nie przedstawiono danych kosztowych dla innych kombinacji doustnych leków przeciw cukrzycowym.

Przedstawiona analiza ekonomiczna wykazała inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów na poziomie 67 tys. zł/QALY w horyzoncie jednorocznym, co wynika przede wszystkim z wyższych kosztów terapii sitagliptyną przy niewielkiej różnicy w efektywności leczenia.

Przyjęcie scenariusza refundacyjnego, z wydawaniem sitagliptyny za opłatą ryczałtową z limitem na poziomie ceny detalicznej leku, spowodowałoby wzrost wydatków budżetu NFZ na doustne leki hipoglikemizujące w latach 2008, 2009 i 2010 w wysokości (odpowiednio) 9,1 mln zł (wzrost o 81%), ok. 16 mln zł (141%) i 20,5 mln zł (181%).

Kanadyjska CADTH nie rekomenduje stosowania sitagliptyny ze względu na brak przekonujących dowodów naukowych oraz wyższą niż komparatory cenę. Podobna jest opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie diabetologii.

Australijski PBAC i szkockie SMC dopuszczają refundację sitagliptyny, ale tylko w sytuacji nieadekwatnej kontroli glikemii przy stosowaniu metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, oraz w sytuacji nietolerancji lub przeciwwskazań do takiej terapii.

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka produktu leczniczego Januvia®.
2. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.