



Rekomendacja nr 32/2013

z dnia 18 marca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyłając się do stanowisk Rady Przejrzystości¹, uważa, że długodziałające analogi insuliny, do których należy wnioskowany produkt leczniczy, utrzymują stałe stężenie w surowicy przez 20-24 godzin i odtwarzają podstawowe stężenie insuliny, istotnie przyczyniając się do zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i poprawy komfortu życia. W związku z powyższym Lantus powinien być finansowany ze środków publicznych dla chorych we wnioskowanych wskazaniach.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c $>$ 8%), jej zamiana na podawanie insuliny glargine prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia.



Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w większości przypadków jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań:

- 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717;
- 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555;

we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z $HbA_{1c} \geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie, oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

Zgodnie z wnioskiem lek miałby być umieszczony w grupie limitowej 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny i wydawany pacjentom z odpłatnością na poziomie 30%.

Problem zdrowotny

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

U większości chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 (T1DM) lub 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. W cukrzycy typu 1 stwierdza się zanik wydzielania endogennej insuliny na skutek nieprawidłowej reakcji autoimmunologicznej i zniszczenia aparatu wyspowego trzustki, natomiast w cukrzycy typu 2 powstawanie hiperglikemii jest zjawiskiem bardziej złożonym, skutkującym współistnieniem insulinooporności i zaburzeń wydzielania insuliny.

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-hiperosmolarny, 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 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast 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 podwyższonych wartości glikemii stosuje się:

- doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD);
- leki działające na układ inkretynowy;
- insulinę:
 - analogi insuliny szybko działające (aspart, glulizyna, lispro),
 - insuliny krótko działające (neutralna),
 - insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH),

- analogi insuliny długo działające (detemir – IDet, glargine – IGLar),
- mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe) - szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych:
 - mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu,
 - mieszaniny krótko działających insuliny z NPH.

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1 % i wciąż wzrasta we wszystkich grupach wiekowych). Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszy wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznaną (nierozpoznana).

Zapadalność na cukrzycę typu 1 w populacji światowej wynosi 19 na 100 000 osób rocznie, natomiast w Polsce od 5,0 do 6,1 na 100 000 osób < 15 roku życia, co stanowi jeden z najniższych wskaźników zapadalności w Europie. Obecnie najwyższą zapadalność przypada na populacje pomiędzy 10 a 14 rokiem życia. Chorobowość w Polsce ocenia się na 0,3%.

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lantus (insulina glargine) jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu Lantus (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

Preparat Lantus znajduje się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: Wykazie leków refundowanych) i wydawany jest z 30% odpłatnością we wskazaniu: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Lantus (insulina glargine) jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA. Najczęściej lek jest finansowany ze 100% odpłatnością. Lantus jest zarejestrowany i finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Czechy, Estonia, Łotwa, Rumunia, Słowacja, Słowenia Węgry) – poziom refundacji 100%.

Alternatywna technologia medyczna

W zależności od typu cukrzycy, alternatywne terapie farmakologiczne najczęściej rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu to:

- u pacjentów z T1DM – intensywna insulinoterapia, realizowana na dwa sposoby tj. za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej (CSII), w tym: NPH lub IDet (obie w schemacie MDI) oraz CSII.
- u pacjentów z T2DM – insulina bazowa o przedłużonym działaniu (NPH, IDet) w połączeniu z OAD w pierwszej kolejności, w przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii mieszanki insulinowej (ludzkiej lub analogowej). Następnie schemat intensywnej insulinoterapii złożonej z insuliny bazowej (NPH, IDet) oraz insuliny bolusowej (ludzkiej lub analogowej).

Wśród leków znajdujących się na Wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w T1DM i T2DM, można wyróżnić:

- Insulina detemir (Levemir) – we wskazaniu: T1DM u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; odpłatność na poziomie 30%;
- Insulina NPH (Insulatard Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Gensulin R, Humulin N, Humulin R oraz Polhumin N i Polhumin R) – we wskazaniu: leczenie cukrzycy; odpłatność ryczałtowa;
- Mieszanki insulinowe (Insuman Comb 25, Mixtard Penfill 30/40/50, Gensulin M30/M40/M50, Polhumin Mix-2/3/4/5, Humalog Mix25/50, Humulin M3 (30/70), NovoMix Penfill 30/50, NovoRapid Penfill) – we wskazaniu: leczenie cukrzycy; odpłatność ryczałtowa.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było porównanie efektywności klinicznej insuliny glargine w schemacie IGlAr + OAD oraz IGlAr + bolus ± OAD ze standardowymi schematami leczenia. W populacji docelowej z T1DM brakuje danych umożliwiających bezpośrednie porównanie IGlAr z IDet i CSII, przy czym badania te przeprowadzono na małych liczebnie próbach. Natomiast dane dla populacji docelowej w T2DM (zgodnie z wnioskiem ref.: ≥ terapii NPH oraz HbA1c ≥ 8% lub ≥1 hipoglikemia ciężka lub nocna w okresie 6 mies.) pochodzą wyłącznie z badań n-RCT.

IGlar w terapii dodanej do OAD w porównaniu do terapii NPH + OAD (w populacji nieleczonej uprzednio insuliną) istotnie statystycznie:

- zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii [RB = 1,32 (1,09; 1,59)],
- zmniejsza glikemię na czczo [MD = -0,26 mmol/L (-0,32; -0,20)].

Wpływ na średni poziom HbA1c, przyrost masy ciała oraz wielkość stosowanej dawki insuliny był porównywalny. Satysfakcja z leczenia w skali DTSQ była istotnie statystycznie. większa w grupie IGlAr niż w grupie NPH [MD = 0,60 (0,07; 1,13)].

Schemat leczenia IGlAr + OAD w porównaniu do terapii MIX (w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego stosowania insuliny) istotnie statystycznie:

- zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii [RB = 1,61 (1,22; 2,13)],
- docelowy poziom FBG [RB = 2,18 (1,61; 2,95)] oraz HbA1c [RB = 1,49 (1,03; 2,16)],
- zmniejsza glikemię na czczo [MD = -0,93 mmol/l (-1,39; -0,46)],
- obniża średni poziom HbA1c [MD = -0,36% (-0,54; -0,18)].

IGlar cechowała się porównywalnym jak MIX przyrostem masy ciała. Satysfakcja z leczenia w skali DTSQ była większa w grupie IGlAr niż u pacjentów w grupie MIX, jednak różnice nie były istotne statystycznie.

Terapia IGlAr skojarzona z OAD w porównaniu do terapii MIX + OAD (w populacji nieleczonej uprzednio insuliną) cechuje się porównywalnym wyrównaniem glikemicznym wyrażonym odsetkiem pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii. Jednocześnie IGlAr + OAD istotnie statystycznie:

- zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu glikemii na czczo [RB = 1,96 (1,28; 3,01)], przy słabszym wpływie na redukcję średniego poziomu HbA1c [MD = 0,26% (0,12; 0,40)] w porównaniu do MIX + OAD,
- wpływa na mniejszy przyrost masy ciała [MD = -1,27 kg (- 1,56; -0,97)],
- wpływa na stosowanie niższej końcowej dawki dobowej insuliny [MD = -0,08 U/kg (-0,14; -0,03)] w porównaniu do MIX + OAD.

Metaanaliza wskazuje na przewagę IGLar + OAD nad MIX + OAD w odniesieniu do jakości życia (wg DSC-R) –w wyniku ogólnym oraz w domenach dotyczących: hipoglikemii, strefie związanej z odczuwaniem zmęczenia oraz strefie poznawczej odnotowane różnice były istotne statystycznie.

Schemat IGLar + OAD w porównaniu IDet + OAD (w populacji nieleczonej uprzednio insuliną) istotnie statystycznie:

- zmniejsza średni poziom glikemii na czczo [MD = -0,30 mmol/l (-0,58; -0,02)],
- przyczynia się do osiągnięcia docelowej glikemii u większego odsetka pacjentów [RB = 1,26 (1,06; 1,49)], przy porównywalnym wpływie na poziom HbA1c [MD = 0,05% (-0,07; 0,16)],
- wpływa na mniejsze zużycie insuliny [MD = -33,00 U (-38,19; -27,81)] w porównaniu z IDet.

Stosowanie IGLar w porównaniu z IDet w schematach skojarzonych z OAD związane jest z nieco większym przyrostem masy ciała, przy czym różnice nie są istotne statystycznie. Satysfakcja z leczenia mierzona była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych IGLar + OAD vs IDet + OAD [MD = 1,80 pkt; p<0,001].

IGlar w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD w porównaniu z NPH + bolus ± OAD (w populacji uprzednio leczonej insuliną) cechuje się porównywalnym wpływem na wyrównanie glikemiczne, wyrażonym odsetkiem pacjentów osiągających docelowe poziomy HbA1c i glikemii na czczo oraz w podobnym stopniu redukuje poziom, a także poziom glikemii na czczo. IGLar cechowała się porównywalnym jak NPH przyrostem masy ciała oraz wielkością stosowanej dawki insuliny na końcu badania. Wskazane wyniki nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

IGlar + bolus ± OAD w porównaniu z MIX + OAD (w populacji mieszanej pod względem wcześniejszej insulinoterapii) istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c [RB = 1,26 (1,12; 1,42)], natomiast wpływ na docelowy poziom glikemii na czczo nie był istotny statystycznie, przy porównywalnym wpływie na średnią redukcję tych parametrów. Ponadto IGLar + bolus ± OAD cechowała się porównywalnym jak MIX+ OAD przyrostem masy ciała oraz wielkością dawki dobowej insuliny na koniec badania [MD = 0,05 U/kg (-0,04; 0,13)] - wyniki nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD (w populacji mieszanej pod względem uprzedniego stosowania insulinoterapii) istotnie statystycznie:

- zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c bez hipoglikemii [RB = 1,24 (1,03; 1,49)],
- zwiększa prawdopodobieństwo docelowego poziomu glikemii na czczo [RB = 1,38 (1,11; 1,72)],
- w większym stopniu redukuje poziom Hba1c [MD = -0,25 % (-0,40; -0,09)],
- zwiększa przyrost masy ciała [MD = 1,24 kg (0,59; 1,89)].

IGlar w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej w porównaniu z NPH + OAD ± bolus nie wpływa istotnie statystycznie redukcją HbA1c, redukcją glikemii na czczo oraz odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom glikemii na czczo. Natomiast IGLar w porównaniu do NPH w omawianym schemacie cechowała się istotnie statystycznie:

- niższym zapotrzebowaniem na dawkę insuliny bazalnej [MD = -10,47 (-15,84; -5,10)],
- mniejszym przyrostem masy ciała [MD = -1,20 (-1,26; -1,14)].

Wyniki badań nierandomizowanych wskazują, że stosowanie IGLar w porównaniu z NPH zapewnia lepszą kontrolę glikemii wyrażoną istotnie statystycznie:

- większą redukcją poziomu HbA1c o 0,3% - 1,10%,
- większą redukcją glikemii na czczo o -0,30 do -1,90 mmol/L,

- wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c (40% vs 11%),
- mniejszym przyrostem masy ciała.

Wyniki badań jednoramiennych wskazują, że stosowanie IGlara u pacjentów nieskutecznie leczonych NPH, MIX i IDet pozwala uzyskać poprawę kontroli glikemii wyrażoną redukcją średniego poziomu HbA1c o 1,13% oraz średniego poziomu glikemii na czczo o 2,75 mmol/l. W trakcie stosowania IGlara nie obserwowano przyrostu masy ciała.

Skuteczność praktyczna

Analizę efektywności rzeczywistej IGlara w terapii cukrzycy typu 1 w populacji dzieci od 2 do 6 lat przeprowadzono w oparciu o jedno retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne z grupą kontrolną.

W 6. miesiącu obserwacji średni poziom HbA1c w grupie IGlara uległ redukcji o 0,1% natomiast w grupie NPH wzrósł o 0,1%, przy czym różnica była nieistotna statystycznie. Nie stwierdzono również istotności statystycznej różnic pomiędzy IGlarem oraz NPH w odniesieniu do wzrostu wskaźnika BMI. Pacjenci w obu grupach otrzymywali porównywalne dawki insuliny na początku badania, natomiast po 3 i 6 miesiącach w grupie IGlara podawano istotnie statystycznie większe dawki niż w ramieniu NPH, odpowiednio: $p = 0,02$ oraz $p = 0,03$.

Do analizy efektywności rzeczywistej dla IGlara w terapii cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej włączono 20 badań (obserwacyjne, retrospektywne lub prospektywne). Siedem prac opublikowano wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. Przeważnie badano pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną. W większości badań IGlara stosowano w terapii dodanej do OAD, w trzech pracach część pacjentów przyjmowała insuliny bolusowe.

W wyniku analizy skuteczności kontroli glikemii dla różnych terapii, monitorowanej poziomem HbA1c, wykazano, że:

- IGlara vs NPH istotnie statystycznie zwiększa redukcję poziomu HbA1c (redukcja o -1,2% vs. -0,9% $p = 0,001$; wartość końcowa 8,12 vs. 8,55; $p = 0,006$).
- w grupie IGlara w porównaniu do NPH zanotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z $HbA1c \leq 7,5\%$ (30% vs. 27%); [OR = 1,65 (1,11;2,46)].
- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów otrzymujących MIX w porównaniu do IGlara uzyskał $HbA1c \leq 7,5\%$ (odpowiednio dla IGlara vs MIX – 30% vs. 33%).
- MIX posiada statystycznie istotną przewagę nad IGlarem w redukcji HbA1c po: 3 miesiącach (redukcja o -0,74% vs. -0,77% $p = <0,05$), 6 miesiącach (redukcja o -0,54% vs. -0,61% $<0,05$), 9 miesiącach (redukcja o -0,42% vs. -0,74% $p = <0,05$) i 18 miesiącach leczenia (redukcja o -0,71% vs. -0,78% $p = <0,05$).
- istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c w grupie IGlara zaobserwowano w 3 badaniach oceniających terapię IGlara vs IDet – redukcja odpowiednio o: -1,3% vs. -1,0% $p=0,037$; -1,2% vs. -1,0% $p<0,05$; -1,23% vs. -1,0% $p=0,0467$.
- dla IGlara posttest vs pretest redukcja poziomu HbA1c była istotna statystycznie (w 3-9 mies. redukcja wyniosła od -0,7% do -1,7%). Po 9 miesiącach uzyskano średni poziom HbA1c wynoszący 7%, który utrzymywał się do końca okresu obserwacji. Ponadto po 6 mies. stosowania IGlara docelowy poziom $HbA1c \leq 7\%$ uzyskiwano u 34% do 42,5% pacjentów.

Obserwacja poziomu glikemii na czczo wykazała, że:

- po 3 mies. leczenia wartości FBG w grupach IGlara i MIX były zbliżone (mediana: 7,2 mmol/l vs. 7,4 mmol/l; $p = \text{bd}$).
- po 3 mies. leczenia wartości FPG w grupach IGlara i IDet były zbliżone (redukcja o -2,8 mmol/l vs. -3,1 mmol/l; $p = \text{bd}$).

- dla porównania IGLar post- i pretest zaobserwowano istotną statystycznie redukcję FBG względem wartości początkowych, która wynosiła od -2 do -4 mmol/l; w badaniu o najdłuższym okresie obserwacji po 3 mies. uzyskano redukcję FBG o -3,8 mmol/l; $p = \text{bd}$, która utrzymywała się na zbliżonym poziomie do końca 32-mies. okresu obserwacji; w innym badaniu docelowy poziom FBG $< 5,5$ mmol/l po 6 mies. stosowania IGLar osiągnięto u ok.13% $p < 0,01$.

Zmiana masy ciała prezentowała się następująco:

- po 12 mies. terapii przyrost masy ciała w grupie IGLar był niższy niż w grupie NPH (1,9 vs 2,3 kg; $p = \text{bd}$).
- w pierwszym badaniu oceniającym IGLar vs MIX (populacja > 3 tys. pacjentów) po 12 mies. terapii w obydwu grupach obserwowano wzrost masy ciała – niższy w grupie IGLar w porównaniu do MIX (1,9 vs 3,3 kg; $p = \text{bd}$); w drugim badaniu po 3 mies. terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania IGLar vs MIX.
- zmianę masy ciała dla porównania IGLar vs IDet raportowano w pięciu badaniach (okres obserwacji od 3 do 29 mies.), natomiast nie były to różnice istotne statystycznie.
- łącznie w 3 badaniach IGLar post- vs pretest odnotowano redukcję średniej masy ciała - po 32 mies. terapii masa ciała zmniejszyła się średnio o 0,8 kg ($p = 0,0012$); po 6 mies. leczenia zaobserwowano istotny statystycznie wzrost średniej masy ciała o 1,2 kg ($p = 0,003$).

Bezpieczeństwo stosowania

Insulina glargine stosowana w leczeniu dzieci od 2 do 6 lat z cukrzycą typu 1, w porównaniu z NPH, IDet i CSII, charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, a także zbliżonym ryzykiem występowania hipoglikemii. W badaniu PRESCHOOL wykazano, że epizody hipoglikemii objawowych i nocnych rzadziej występowały u pacjentów leczonych IGLar w porównaniu z NPH (wyniki nie były istotne statystycznie).

W leczeniu cukrzyca typu 2 według schematu IGLar + OAD w porównaniu z NPH + OAD oraz w porównaniu z mieszkankami insulinowymi, insulina glargine zmniejsza częstość występowania hipoglikemii objawowych, nocnych i ciężkich, przy porównywalnym ryzyku działań niepożądanych. Terapia IGLar + OAD w porównaniu z MIX + OAD wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Również w porównaniu z IDet + OAD, IGLar w schemacie dodanym do OAD charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa oraz zbliżoną częstością występowania hipoglikemii. Schemat leczenia obejmujący IGLar z insuliną bazową, w porównaniu z NPH + bolus, wykazuje mniejsze ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich, a także porównywalne ryzyko działań niepożądanych. Natomiast w porównaniu z MIX + OAD i IDet + bolus zaobserwowano zbliżoną częstość występowania hipoglikemii i porównywalny profil bezpieczeństwa.

Badania bez randomizacji wykazały, że w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych IGLar obserwuje się mniejszą częstość występowania epizodów hipoglikemii oraz hospitalizacji a także mniejszą liczbę dni z niepełnosprawnością, w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Terapia IGLar charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa w stosunku do pozostałych, ocenianych w analizie klinicznej komparatorów.

Wyniki badań obserwacyjnych wykazały, że stosowanie IGLar zamiast NPH może przyczynić się do redukcji ryzyka powikłań cukrzycowych (zdarzenia mikronaczyniowego, mikronaczyniowego, stopy cukrzycowej). Ponadto, wyniki najnowszych badań pokazały, że nie istnieją istotne statystycznie różnice pomiędzy IGLar a pozostałymi insulinami w odniesieniu do ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus wskazuje, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia, wynikająca z zawyżonego dawkowania insuliny w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych, zaś długotrwała hipoglikemia stanowi zagrożenie życia.

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się lipohypertrofię oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występuje lipoatrofia, rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) pojawiają się reakcje alergiczne, zaburzenia widzenia, retinopatia oraz obrzęki natomiast bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) obserwuje się zaburzenia smaku i bóle mięśniowe.

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w większości przypadków jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Niemniej jednak, raporty na temat działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają informacje o częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zmian skóry (pokrzywka, wysypka) u dzieci i młodzieży (≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi. Brak wyników badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Lantus® u dzieci poniżej 2 r. ż.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii z zastosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci w wieku 2–6 lat z cukrzycą typu 1 (T1DM) oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM) leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanej w tym czasie.

Dla cukrzycy typu 1 wykonano analizę minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto roczny horyzont czasowy dla porównania terapii: IGLar + bolus vs [redacted] w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku 2-6 lat.



Dla cukrzycy typu 2 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), oddzielnie dla badań randomizowanych i badania obserwacyjnego. Do analizy przyjęto dożywotni horyzont czasowy dla porównania dwóch wariantów terapii:

1. IGLar + OAD vs [redacted];
2. IGLar + bolus + OAD vs [redacted].

Na podstawie badań randomizowanych wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGLar + OAD w porównaniu z terapiami alternatywnymi wynosi:



[REDACTED]

W oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [REDACTED] wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania schematu IGlar + OAD w porównaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W oparciu o wyniki badań randomizowanych wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGlar + bolus + OAD w porównaniu z terapiami alternatywnymi wynosi:

[REDACTED]

Na podstawie badania obserwacyjnego [REDAKTOWANE] wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD w porównaniu z [REDAKTOWANE]

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.)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w zdefiniowanej populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną o pośrednim czasie działania (NPH) od co najmniej 6 miesięcy oraz poziomem HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz dzieci od 2. do 6. roku życia z cukrzycą typu 1. [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. Wszystkie rekomendacje kliniczne były pozytywne (PTD 2012, ADA 2012, ADA/EASD 2012, IDF 2012, IDF/ISPAD 2011, SIGN 2010, NICE 2009 (2011), NICE 2004 (2010)).

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych. Spośród nich 2 były pozytywne (HAS 2009, PBAC 2006) - rekomendują uznanie za zasadne refundowanie leku Lantus w zarejestrowanych wskazaniach i dawkach.

Szkocka organizacja SMC pozytywnie odniosła się do stosowania leku Lantus, jednak tylko w ograniczonym dostępie (SMC 2008). Rekomendacja NICE, w odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 1 insuliną glargine jest pozytywna, natomiast w odniesieniu do cukrzycy typu 2, jest pozytywna z ograniczeniami - IGLar nie jest rekomendowane do rutynowego stosowania (NICE 2002 (2005)).

Rekomendację negatywną wydały: Ministry of Health and Long-Term Care - Ontario Public Drug Programs (Ontario 2009) oraz Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2006), w której stwierdzono, że istnieją badania RCT, w których insulina glargine w porównaniu z NPH może być skuteczniejsza w redukcji epizodów hipoglikemicznych, jednak koszt za QALY jest zbyt wysoki i aby uzasadnić refundację należałoby znacząco obniżyć cenę IGLar.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.01.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-14222-7/JA/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją leków: Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717; Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, 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 stanowisk Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), wkłady do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar (kod EAN: 5909990895717), we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), wstrzykiwacze SoloStar (kod EAN: 5909990617555) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), wkłady do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar (kod EAN: 5909990895717), we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), wstrzykiwacze SoloStar (kod EAN: 5909990617555) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

2. Analiza Nr: AOTM-OT-4350-1/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine) w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat oraz w terapii cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.