



Rekomendacja nr 110/2013

z dnia 26 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Lek Forxiga (dapagliflozyna) uzyskał dopuszczenie do obrotu w listopadzie roku ubiegłego, jego kliniczna obecność na rynku jest ograniczona. Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie kliniczne spełniające warunki włączenia do analizy. Było to badanie typu *non-inferiority*. Wykazało ono, w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy. Wnioskowana terapia jest jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto, z uwagi na ograniczenia czasowe dostępności przedmiotowego produktu w lecznictwie profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany. Rozważając możliwość finansowania Forxigi ze środków publicznych należy zachować szczególną ostrożność mając na uwadze fakt, że w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Forxiga, dapagliflozyna, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany, jako

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto - [redacted] i deklarowany poziom odpłatności - [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 podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, 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 – IGLar). 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

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (SGLT2).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2, cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.

Wnioskowane wskazanie:

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania: produkt Forxiga jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- w monoterapii: jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.

- w leczeniu skojarzonym: w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 i brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą należą: pochodne sulfonilomocznika, jako terapia dodana do metforminy; leki inkretynowe: inhibitory peptydazy dipeptydowej IV, jako terapia dodana do metforminy oraz leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy; inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w wyżej wymienionym wskazaniu, można wyróżnić: pochodne sulfonilomocznika i inhibitory alfa-glukozydazy oraz metformina.

Skuteczność kliniczna

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 2 RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z placebo i metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w czasie monoterapii metforminą.

W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c), chorzy z zawartością HbA1c < 7%, chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia, zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG), zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%, zmiana obwodu talii, zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej, zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: hipoglikemia, gęstość mineralna kości i jakość życia (na podstawie kwestionariusza EQ-5D i EQ-5D VAS).

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 1 RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) i metforminą, u chorych z cukrzycą typu 2, u których monoterapia metforminą nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii. Do analizy włączono również 3 doniesienia konferencyjne, w których zawarto wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (104 tygodni).

W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (wynik na podstawie abstraktu w 104 tygodniowym okresie obserwacji), chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu, hipoglikemia, zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała \geq 5%, zmiana obwodu talii, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii, odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii.

W analizie klinicznej wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (w 52 tygodniu leczenia), chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 52 tygodniu leczenia, zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla:

Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi, występującymi istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą niż w grupie leczonej samą metforminą były zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych.

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do grupy leczonej samą metforminą w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: kaszel, zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 24 tygodniu.

Nie wykazano różnicy IS w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, ból głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypa, zapalenie płuc, dławica piersiowa, nadciśnienie tętnicze, biegunka, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, ból pleców, ból stawów, złamania kości, zgon, niedociśnienie tętnicze, zmiany tętna, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, zakażenie dróg płciowych w 24-tygodniu.

Dapagliflozyna vs pochodne sulfonylomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi występującymi istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy były: zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia), obniżenie klirensu kreatyniny, kandydozy sromu i pochwy, zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych, zakażenie dróg moczowych.

Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: zawroty głowy, zmiana ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i rozkurczowego w pozycji siedzącej (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, poważne działania niepożądane związane z leczeniem, zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, zgon, niedociśnienie tętnicze, odwodnienia i hipowolemia, upośledzenie czynności lub niewydolność nerek, zmiana tętna serca w pozycji siedzącej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące składowe koszty bezpośrednich:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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.)

W rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (NFZ+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), w [redacted], uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie to koszty nabycia leków - [redacted]

[redacted] koszty leczenia działań niepożądanych [redacted]

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) szacowana [redacted] latach na poziomie [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił propozycje odnośnie analizy racjonalizacyjnej: [redacted]

[redacted] dla którego wielkość uwolnionych środków wnioskodawca szacuje na poziomie [redacted] oraz w [redacted] [redacted], dla której wielkość uwolnionych środków oszacowano na poziomie [redacted].

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań (), jest wyższa niż oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dla roku 2014. Brak jest informacji, w jakim horyzoncie czasowym została przeprowadzona analiza racjonalizacyjna.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE 2013) której zalecenia wskazują na rekomendowanie: Inhibitorów SGLT-2 (w tym Dapagliflozyna), jako opcji terapeutycznej w kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: w monoterapii; w skojarzeniu (w schemacie 2/3-lekowym) z: metforminą / SU / DPP-4 / α -glukozydazą / analogiem GLP-1 / Insulinoterapią.

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji refundacyjnych z ograniczeniami (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2013, Scottish Medicines Consortium SMC 2012, Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee MTRAC 2012, NICE 2013, IRF 2013). Ograniczenia dotyczyły zawężenia wskazań rejestracyjnych, do stosowania preparatu Forxiga w skojarzeniu z metforminą.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 6.06.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-18473-4/MKR/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884, 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 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii”.
2. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-14/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.