



Rekomendacja nr 175/2014

z dnia 28 lipca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powl., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnika dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,
- pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe,

lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) (kod EAN: 5909990729357) we wskazaniu:

- 1) dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (1) metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; (2) pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe;
- 2) trójlekowa terapia doustna, w skojarzeniu z: (3) metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,



w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

Prezes Agencji uważa proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający oraz wskazuje na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.

Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Onglyza (saksagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych (zawał, udar, niedokrwienie kończyny).

Saksagliptyna, należy do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, a jej dodatkową zaletą jest możliwość stosowania doustnego. Na podstawie przeglądów systematycznych obejmujących wysokiej i średniej jakości badań naukowych, choć nie są to w większości badań wnioski dedykowane saksagliptynie, należy wnioskować, że zarówno agoniści receptora GLP-1, jak i inhibitory DPP-4, prowadzą do redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, jak i poziomu glukozy na czczo. Efekty w tym zakresie są podobne lub lepsze w porównaniu do monoterapii metforminą, czy pochodnymi sulfonilomocznika lub też leczenia skojarzonego tymi preparatami. Inhibitory DPP-4, w tym saksagliptyna są dobrze tolerowane w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest możliwe. Stosowanie inhibitorów DPP-4 ułatwia kontrolę glikemii, przy udokumentowanym lub neutralnym wpływie na redukcję masy ciała i zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

W opinii Prezesa Agencji, jak i Rady Przejrzystości, wskazane jest weryfikowanie skuteczności terapii po 6 miesiącach leczenia na podstawie oceny skali redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej.

Stosowanie inhibitorów DPP-4 w wybranej grupie chorych jest zalecane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z roku 2014.

W ocenie Prezesa, redukcja kosztów stosowania leków z tej grupy, poprzez zmniejszenie ich ceny zbytu oraz zastosowanie korzystniejszych mechanizmów podziału ryzyka, wydaje się niezbędna.

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357,

- jako składnika dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z:



- lub jako składnika trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:



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 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 (T1DM, *Type 1 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywanej insulinozależną - IDDM, *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast cukrzyca typu 2 (T2DM, *Type 2 Diabetes Mellitus*; dawniej nazywana insulino niezależną - NIDDM, *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% do >50%. Zapadalność w Polsce szacuje się na ~200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Saksagliptyna jest bardzo silnym inhibitorem DPP-4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP-4 przez 24 godziny. Po doustnym podaniu glukozy, zahamowanie DPP-4 powodowało 2–krotne do 3-krotnego zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od stężenia glukozy odpowiedzi komórek beta, co powodowało zwiększenie stężenia insuliny i stężenia peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, było związane z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wyciekami glikemii po doustnym podaniu glukozy lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprawia kontrolę glikemii przez zmniejszenie stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- w monoterapii: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących wyłącznie dietę i wysiłek fizyczny, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- jako składnik dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z tiazolidynodionem, kiedy stosowanie tylko samego tiazolidynodionu, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie tiazolidynodionu jest właściwe;
- w terapii skojarzonej z insuliną (z metforminą lub bez niej), kiedy stosowanie tylko samej insuliny wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

jako składnik dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDAKTOWANE]

jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

[REDAKTOWANE]

Alternatywna technologia medyczna

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności klinicznej saksagliptyny (w terapii dwu- lub trójlekowej) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w [REDACTED] horyzoncie czasowym, co odpowiada horyzontowi dożywności. [REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W kosztach tych poza zakupem substancji czynnych [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich [REDACTED]

[REDAKTED]

Ze względu na przyjęty dożywotni horyzont czasowy, konieczna była ekstrapolacja wyników poza okres obserwacji badań klinicznych.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Onglyza, 30 tabl., 5 mg wynosi odpowiednio dla porównania:

[REDAKTED]

[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.)

[REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 u dorosłych, w skojarzeniu z:

[REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent - [REDAKTOWANE])

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 25 688 pacjentów w roku 1., 43 538 w roku 2. i 36 617 w roku trzecim wprowadzenia refundacji.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono [REDAKTOWANE]

Rozpatrywano następujące scenariusze: scenariusz istniejący – [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]; scenariusz nowy – [REDAKTOWANE]. W scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANE]

W scenariuszu nowym natomiast [REDAKTOWANE]

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Dodatkowo przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (compliance na poziomie 100%) i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

[REDAKCYJNE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKCYJNE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych i stron internetowych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA odnaleziono 12 dokumentów opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2 w tzw. terapii skojarzonej z wykorzystaniem inhibitorów DPP-4. W prawie wszystkich odnalezionych rekomendacjach inhibitory DPP-4 są zalecane w terapii dwulekowej oraz w ponad połowie rekomendacji dotyczących stosowania terapii trójlekowej (jednak część wytycznych zaleca stosowanie grupy DPP-4, bez wyszczególnienia poszczególnych leków).

Pozytywne rekomendacje kliniczne do stosowania inhibitorów DPP-4 w terapii dwulekowej wydały: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014), australijski The Royal Australian College of General Practitioners (2014), amerykańskie American Association of Clinical Endocrinologists (2013), międzynarodowe International Diabetes Federation (2012) oraz amerykański American Diabetes Association z europejskim European Association for the Study of Diabetes (2012). Natomiast rekomendacje pozytywne z ograniczeniami wydał brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (2011) – jako inhibitory DPP-4 wymieniono jedynie sitagliptynę i wildagliptynę.

Pozytywne rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania saksagliptyny w terapii dwulekowej wydały: francuski Haute Autorite de Sante (2009), kanadyjski Health Canada (2010), duński Institute for Rational Pharmacotherapy (2010), szkocki Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010), kanadyjski Canadian Diabetes Association (2013).

Negatywną rekomendację kliniczną dotyczącą stosowania saksagliptyny w terapii dwulekowej wydał francuski Prescrire International (2011).

Pozytywne rekomendacje kliniczne do stosowania inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej wydały: Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014), australijski The Royal Australian College of General Practitioners (2014), amerykańskie American Association of Clinical Endocrinologists (2013), międzynarodowe International Diabetes Federation (2012). Natomiast brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (2011) wydał rekomendację pozytywną jedynie do sitagliptyny, jako inhibitora DPP-4.

Pozytywne rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania saksagliptyny w terapii trójlekowej wydały: szkocki Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010), kanadyjski Canadian Diabetes Association (2013) oraz amerykański American Diabetes Association z europejskim European Association for the Study of Diabetes (2012).

Negatywne rekomendacje kliniczne do stosowania saksagliptyny w terapii trójlekowej wydały francuskie Prescrire International (2011) oraz Haute Autorite de Sante (2009).

Odnaleziono 5 rekomendacji odnoszących się do finansowania ze środków publicznych substancji saksagliptyna. Zarówno francuski HAS jak i australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2010) rekomendują finansowanie stosowania saksagliptyny w terapii dwulekowej oraz są przeciwne jej finansowaniu w ramach terapii trójlekowej. Natomiast szkockie Scottish Medicines Consortium (2010, 2013) zaleca finansowanie zarówno terapii du- jak i trójlekowej ograniczając jednak (w przypadku terapii dwulekowej) populację do chorych, u których dodanie pochodnej sulfonylomocznika do terapii jest nieodpowiednie; oraz stosowanie (w przypadku terapii trójlekowej)

jako jednego z alternatywnych inhibitorów DPP-4. Kanadyjskie Canadian Expert Drug Advisory Committee (2010, 2013) wydało negatywną rekomendację w stosunku do finansowania saksagliptyny w terapii dwulekowej oraz pozytywną z ograniczeniem w przypadku terapii trójlekowej. Walijskie All Wales Medicines Strategy Group (2013) rekomenduje stosowanie saksagliptyny w terapii dwulekowej u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek, oraz zaleca także stosowanie w terapii trójlekowej.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20354-1/MS/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Onglyza, Saksagliptyna, tabletki powlekane, 5 mg, 30 tabl, EAN 5909990729357, w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Onglyza (saksagliptyna) (kod EAN: 5909990729357) we wskazaniu: dwulekowa terapia doustna w cukrzycy typu 2; trójlekowa terapia doustna w cukrzycy typu 2.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Onglyza (saksagliptyna) (kod EAN: 5909990729357) we wskazaniu: dwulekowa terapia doustna w cukrzycy typu 2; trójlekowa terapia doustna w cukrzycy typu 2.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4350-16/2014.