



Rekomendacja nr 215/2014

z dnia 15 września 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir, penfill, 5x3 ml, we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir, penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2.

Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir, penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 i podtrzymuje swoją Rekomendację nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. dotyczącą zasadności refundowania wnioskowanej technologii w ramach leczenia cukrzycy typu 2 w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego, są jednak oceniane jako średniej jakości, szereg z tych badań nie było zaślepionych, pomimo ich randomizacji..

Wskazanie refundacyjne zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia zabezpiecza populację pacjentów, u których leczenie insulina okazało się nieskuteczne.

Od chwili wydania rekomendacji dotyczącej przedmiotowej technologii we wnioskowanym wskazaniu w lipcu 2013 roku, nie zaistniały żadne nowe okoliczności uzasadniające zmianę tego stanowiska.

Określenie przyczyny niepowodzenia w stosowaniu terapii doustnej przed zastosowaniem insulinoterapii wymaga wykluczenia błędów dietetycznych, odpowiedniej aktywności fizycznej pacjentów, oceny współpracy z ich strony, określenia ryzyka występowania możliwych interakcji między stosowanymi lekami, nieodpowiednio dobranych dawek leków czy też inercji klinicznej, a objęcie refundacją wnioskowanej interwencji może spowodować



spowoduje uproszczenie schematu leczenia z pominięciem oceny wyżej wymienionych kryteriów.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir dla populacji chorych z cukrzycą typu 2, u których nie stosowano wcześniej insulinoterapii, zwielokrotni obciążenie budżetu przeznaczonego na diabetologiczną opiekę zdrowotną, ponieważ przesunie środki finansowe dotychczas przeznaczone na pokrycie kosztów stosowanych terapii doustnych lub terapii prowadzonych insulinami NPH, na refundację leczenia insuliną detemir.

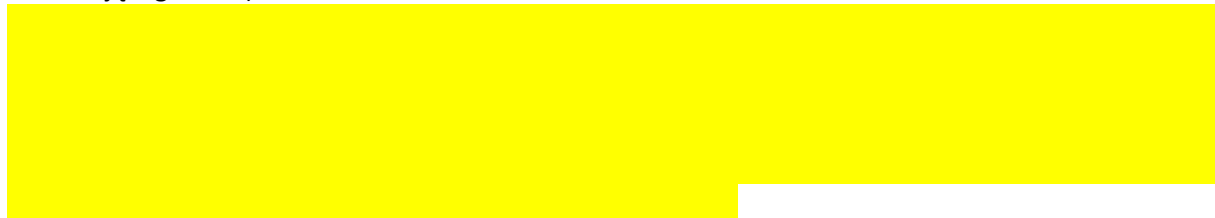
W tej perspektywie mniejsze znaczenie wydają się mieć zastrzeżenia do oszacowań elementów składowych wpływających na budżet zawartych w materiałach wnioskodawcy, gdzie zidentyfikowano zaniżenie wielkości populacji chorych, u których byłaby stosowana opiniowana technologia, zaniżenie odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej, błędy w ekstrakcji danych. Nieznaczne obniżeniem ceny zbytu netto oraz nieco korzystniejszy mechanizmem podziału ryzyka nie zamortyzują mogącego wystąpić wzrostu wydatków.

Dlatego też Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i nie rekomenduje poszerzenia wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji, ponad obecnie finansowane.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Levemir (insulina detemir), Penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2, w ramach istniejącej grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny”, z odpłatnością na poziomie 30% limitu finansowania. Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Aktualnie lek jest refundowany z odpłatnością 30% limitu finansowania w grupie 14.3 we wskazaniu „Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)”.



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 niefarmakologiczne jest tak samo ważne jak farmakologiczne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa. Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

Wnioskowane wskazanie to cukrzyca typu 2.

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego obejmują leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.

Lek Levemir jest aktualnie refundowany w następujących wskazaniach:

1. cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej;
2. cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$;
3. cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii;
4. cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO);

Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą:

- metformina (MET) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- insuliny bazalne w monoterapii:
 - średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH);
 - długim czasie działania (insulina glargine, insulina detemir);
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- leki inkretynowe:
 - inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
 - agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- leki hamujące α -glukozydazę (I α G) – akarboza (ACAR) – w monoterapii (jeżeli chory nie może otrzymywać innego OAD) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- agoniści receptorów jądrowych PPAR- γ – tiazolidynodiony (TZD): pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy.

Jako komparatory wnioskodawca wskazał:

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej insulinami:

- insulina NPH + doustne leki przeciwcukrzycowe (NPH + OAD),
 - mieszanki insulin \pm doustne leki przeciwcukrzycowe (MIX \pm OAD),
- oraz w populacji pacjentów leczonych insuliną (aktualne wskazanie refundacyjne):
- insulina NPH \pm insulina okołoposiłkowa \pm doustne leki przeciwcukrzycowe (NPH \pm BOLUS \pm OAD),
 - mieszanki insulin \pm doustne leki przeciwcukrzycowe (MIX \pm OAD).

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przeprowadził porównania Levemiru z drugim refundowanym długodziałającym analogiem insuliny, lekiem Lantus (insulina glargine). Wnioskodawca zaznacza, że lek Lantus nie jest obecnie refundowany u pacjentów po niepowodzeniu leków doustnych, a po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych Levemir będzie zastępował insuliny NPH i MIX, co stanowi jedno z kryteriów wyboru komparatora. Jednak porównanie Levemiru z drugim refundowanym lekiem o podobnych właściwościach terapeutycznych wydaje się naturalnym wyborem, a jego brak obniża wartość analizy.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy poszukiwano badań w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, zarówno leczonych, jak i nieleczonych wcześniej insuliną, porównujących leczenie insuliną detemir (DET) w połączeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi (OAD) z leczeniem insulinami NPH ± OAD ± BOLUS lub mieszkankami insulin (MIX) ± OAD. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 32 badania pierwotne, w tym 27 badań dotyczących pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (wskazanie nie objęte aktualnie refundacją) i 5 badań dotyczących pacjentów po leczeniu insuliną (aktualne wskazanie refundacyjne).

Skuteczność kliniczna, schemat DET + OAD vs NPH + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)

Wyniki badań RCT Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006 wskazują, że schemat DET + OAD w porównaniu z NPH vs OAD charakteryzuje się:

- znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli glikemii ($HbA1c \leq 7,0\%$) bez epizodów hipoglikemii: $RB = 1,34$ (95% CI: 1,01; 1,80), $NNT = 12$ (95% CI: 6; 336) (Hermansen 2006);
- nie gorszym (*non-inferiority*) wpływem na długookresową kontrolę glikemii (zmiana stężenia $HbA1c$) (metaanaliza), oraz podobnym wpływem na zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (metaanaliza) oraz odsetkiem chorych z docelową zawartością $HbA1c \leq 7,0\%$ (Hermansen 2006);
- podobnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii ogółem: $RR = 0,65$ (95% CI: 0,39; 1,07), $p = 0,0898$ (metaanaliza) przy istotnie mniejszym o 41% ryzyku wystąpienia hipoglikemii nocnej: $RR = 0,59$ (95% CI: 0,47; 0,74) ($p < 0,0001$), $NNT = 8$ (95% CI: 6; 13) (metaanaliza); a także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia łagodnych hipoglikemii: $RR = 0,63$ (95% CI: 0,52; 0,75); $NNT = 5$ (95% CI: 4; 7) (Hermansen 2006), łagodnych hipoglikemii nocnych: 0,48 (95% CI: 0,34; 0,66), $NNT = 6$ (95% CI: 4; 10) (Hermansen 2006) oraz objawowych hipoglikemii: $RR = 0,78$ (95% CI: 0,67; 0,90), $NNT = 7$ (95% CI: 5; 17) (Hermansen 2006), a także podobnym ryzykiem wystąpienia ciężkich hipoglikemii ($p = 0,8642$, metaanaliza) oraz ciężkich hipoglikemii nocnych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii ogółem i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio $RR = 0,52$ (95% CI: 0,42; 0,65) ($p < 0,0001$) i $RR = 0,44$ (95% CI: 0,32; 0,61) ($p < 0,0001$) (metaanaliza), a także łagodnych: $RR = 0,48$ (95% CI: 0,35; 0,65) ($p < 0,001$) (Hermansen 2006), łagodnych nocnych: $RR = 0,39$ (95% CI: 0,26; 0,58) ($p < 0,001$) (Hermansen 2006), objawowych: $RR = 0,56$ (95% CI: 0,42; 0,74) ($p < 0,001$) (Hermansen 2006) i objawowych nocnych: $RR = 0,54$ (95% CI: 0,34; 0,85) ($p = 0,008$) (Hermansen 2006);
- znamienne niższym przyrostem masy ciała: $WMD = -1,26$ (95% CI: -1,69; -0,82), $p < 0,0001$ (metaanaliza);
- porównywalnymi dawkami ocenianych insulin (Philis-Tsimikas 2006).

Skuteczność kliniczna, schemat DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)

Wyniki badania RCT o nazwie 4-T wskazują, że schemat DET ± BOLUS + OAD w porównaniu z MIX ± BOLUS + OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na długookresową kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji $HbA1c$), brakiem różnic w odsetku chorych z $HbA1c \leq 6,5\%$ bez przypadków hipoglikemii;

- istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego progu glikemii HbA1c $\leq 7,0\%$: RB = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51) ($p = 0,02$), NNT = 8 (95% CI: 5; 21); oraz HbA1c $\leq 6,5\%$: RB = 1,35 (95% CI: 1,07; 1,72) ($p = 0,03$), NNT = 9 (95% CI: 6; 41);
- znamienne niższą liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok ($p < 0,001$), a także hipoglikemii łagodnych ($p < 0,001$) i objawowych ($p = 0,01$); przy braku różnic w ryzyku wystąpienia hipoglikemii ogółem, łagodnych, ciężkich i objawowych;
- istotnie niższym przyrostem masy ciała: MD = -2,1 kg (95% CI: -3,48; -0,72), $p = 0,005$ i istotnie niższym zwiększeniem obwodu talii: MD = -1,8 cm (95% CI: -3,18; -0,42), $p = 0,04$;
- istotnie lepszą jakością życia (MD = 0,8 pkt., $p < 0,04$), wyrażoną przez skorygowaną punktację kwestionariusza oceny zadowolenia z leczenia insuliną (ITSQ); oraz brakiem różnic w ocenie jakości życia kwestionariuszem EQ-5D;
- znamienne wyższą średnią końcową dawką insuliny (1,03 vs 0,78 U/kg, $p < 0,001$).

Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS vs NPH + BOLUS w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)

Wyniki badań RCT Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004 wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z NPH + BOLUS charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy na czczo oraz odsetkiem chorych osiągających docelową glikemię HbA1c $\leq 7,0\%$ bez epizodów hipoglikemii;
- istotnie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia hipoglikemii nocnej: RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,81), $p = 0,0015$; NNT = 7 (95% CI: 5; 10), podobnym ryzykiem hipoglikemii ogółem, łagodnych, łagodnych nocnych, ciężkich, ciężkich nocnych i objawowych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio RR = 0,66 (95% CI: 0,57; 0,76), $p < 0,0001$ i RR = 0,59 (95% CI: 0,36; 0,97), $p = 0,038$; oraz znamienne mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii łagodnych i łagodnych nocnych, odpowiednio RR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,70), $p < 0,0001$ i RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,60), $p < 0,0001$; podobną liczbą epizodów hipoglikemii objawowych i objawowych nocnych;
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: WMD = -0,83 kg (95% CI: -1,23; -0,43), $p < 0,0001$; oraz istotnie, o 0,61 (95% CI: 0,32; 0,90) kg/m² mniejszym zwiększeniem BMI, $p < 0,0001$;
- znamienne większą satysfakcją z leczenia: MD = 1,98 (95% CI: 0,33; 3,63), $p = 0,019$.

Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS \pm OAD vs NPH + BOLUS \pm OAD w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)

Wyniki badania RCT o nazwie PREFER wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi dwa razy dziennie charakteryzuje się:

- istotnie lepszą długookresową kontrolą glikemii (zmniejszenie HbA1c większe o 0,23 [95% CI: 0,07; 0,40]; $p = 0,0052$), różnice bardziej wyrażone w podgrupie chorych leczonych insuliną (populacja refundacyjna): MD = -0,42, $p = 0,0129$;
- znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia kontroli glikemii (HbA1c $\leq 7\%$): RB = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,45), NNT = 10 (95% CI: 6; 59);
- brakiem różnic w zmniejszaniu stężenia glukozy na czczo, ryzyku hipoglikemii, wpływie na zmianę masę ciała.

Wyniki badania RCT Shanmugasundar 2012 wskazują, że schemat leczenia DET \pm OAD + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi trzy razy dziennie \pm OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji HbA1c, zmianie stężenia glukozy na czczo i odsetku chorych z docelową zawartością HbA1c), podobnym ryzykiem hipoglikemii nocnych, łagodnych, objawowych i ciężkich, podobnym wpływem na zmiany masy ciała;
- znamienne wyższym przyrostem dawki insuliny: MD = 0,31 U/kg (95% CI: 0,16; 0,46), $p < 0,001$.

Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną

Wyniki badania obserwacyjnego A1CHIEVE wskazują, że schemat leczenia DET \pm OAD w porównaniu z insulinami MIX \pm OAD charakteryzuje się:

- istotną statystycznie poprawą kontroli HbA1c w obu grupach odpowiednio o 2,1 i 2,2 p.p., $p < 0,001$ dla zmian w obu grupach;
- redukcją stężenia glukozy na czczo odpowiednio o 4,2 i 4,0 mmol/l, w obu grupach zmiana istotna statystycznie, $p < 0,001$;
- istotną statystycznie redukcją masy ciała o 0,3 kg w grupie DET \pm OADs ($p < 0,001$), w przeciwieństwie do grupy MIX \pm OADs, gdzie raportowano istotne zwiększenie masy ciała o 0,3 kg ($p < 0,001$);
- brakiem istotnych zmian odsetka chorych z hipoglikemią ($p > 0,05$ dla zmian w obu grupach), oraz istotną redukcją odsetka pacjentów z ciężką hipoglikemią, z 0,4% do 0,01% (DET \pm OADs) vs z 0,5% do 0,02% (MIX \pm OADs) ($p < 0,0001$ dla obu zmian);
- brakiem istotnego wpływu na odsetek chorych z hipoglikemią nocną ($p = 0,3078$) lub łagodną ($p = 0,0669$) (DET \pm OADs), w przeciwieństwie do redukcji odsetka pacjentów z nocną hipoglikemią z 1,4% do 1,1% ($p = 0,0007$) i zwiększeniem odsetka z łagodną hipoglikemią z 3,8% do 4,2% ($p = 0,0113$) w grupie insuliny NPH;
- istotnym korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową w obu grupach ($p < 0,001$).

Natomiast wyniki badania obserwacyjnego DE-LIGHT wskazują, że schemat leczenia DET \pm OAD w porównaniu z insulinami NPH \pm OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brakiem różnic w końcowej zawartości HbA1c, $p = 0,385$) i istotnie większą skutecznością w redukcji stężenia glukozy we krwi na czczo (2,5 vs 2,1 mmol/l; $p = 0,004$);
- istotnym wpływem na zmniejszenie masy ciała chorych o 1,16 kg ($p = 0,003$), w porównaniu do nieistotnych zmian o 0,4 kg w grupie insuliny NPH ($p = 0,4$);
- istotnie mniejszą częstością hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok (0,61 vs 0,85) ($p < 0,0001$), a także hipoglikemii nocnych (0,11 vs 0,24) ($p < 0,0001$) i ciężkich (0,0038 vs 0,0081) ($p = 0,0037$);
- istotnie lepszą jakością życia chorych w ocenie DTSQc ($p < 0,0001$) i ADDQoL/AWI ($p = 0,0053$), a także w ocenie skali VAS ($p < 0,0001$).

Wyniki retrospektywnych badań z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną

Wyniki badań na podstawie rejestrów (Eliasson 2014, Gordon 2010, Hall 2011) wskazują, że schemat leczenia DET \pm OAD w porównaniu z insulinami NPH \pm OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c (Eliasson 2014, Gordon 2010), przy istotnych zmianach w obu grupach [$p < 0,001$], odpowiednio o -1,0 i -0,9, p.p. w Gordon 2010) oraz podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c $\leq 7,5\%$ (Gordon 2010);
- brakiem różnic w przyroście masy ciała (1,7 vs 2,3 kg, przy istotnym zwiększeniu w obrębie grup, $p < 0,001$) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok, wynoszącą 0,12 vs 0,14, oraz odsetkiem chorych z hipoglikemią, równym odpowiednio 4,9% i 5,5% (Gordon 2010, Hall 2011);
- całkowitą użytą dawką insuliny, wynoszącą 0,72 vs 0,81 U/kg/dzień (Gordon 2010).

Natomiast schemat leczenia DET \pm OAD w porównaniu z MIX \pm OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c, przy istotnych zmianach w obrębie obu grup [$p < 0,001$], odpowiednio o -1,0 i -1,2, p.p.) podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c $\leq 7,5\%$ (Gordon 2010);
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: 2,3 vs 3,3 kg, MD = -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii, wynoszącą 0,12 vs 0,25 zdarzenia/pacjento-rok (Gordon 2010);
- mniejszym całkowitym zużyciem insuliny, 0,72 vs 0,78 U/kg/dzień (Gordon 2010).

Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczna w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną na podstawie badań jednoramiennych

W pięciu prospektywnych badaniach bez randomizacji i grupy kontrolnej (Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE) oceniano 26109 chorych leczonych DET ± OAD. Okres obserwacji wynosił 12-24 tygodnie. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej o 0,86-2,0 p.p., $p < 0,001$. Epizody hipoglikemii obserwowano u 7,9-14,7% pacjentów, w tym 0,1% hipoglikemii ciężkiej. Zmiana masy ciała była zróżnicowana pomiędzy badaniami – występował zarówno niewielki wzrost, jak i niewielki spadek.

W trzech retrospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (Davis 2013, Heintjes 2010 oraz Xie 2011) oceniano 2039 chorych leczonych DET ± OAD w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej o 0,96-1,10 p.p. ($p=0,0467$ w badaniu Xie 2011, w pozostałych przypadkach nie podano danych na temat istotności statystycznej). Epizody hipoglikemii obserwowano u 4,1-5,9% pacjentów (brak danych na temat hipoglikemii ciężkiej). W badaniach obserwowano wzrost masy ciała o 0,2-0,4 kg.

Bezpieczeństwo stosowania

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia. W trakcie leczenia produktem Levemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych nie ujawniły dodatkowych znaczących działań niepożądanych.

Komunikat FDA z 2012 r. zwraca uwagę na konieczność dostosowania dawki u chorych z upośledzeniem funkcji nerek lub wątroby, a także w przypadku stosowania go w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na metabolizm glukozy. Zaznaczono również, że u niektórych chorych przyjmujących insulinę detemir i leki anty-adrenergiczne, takie jak β -blokery, klonidynę, guanetydynę i rezerpinę, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii nie dającej wyraźnych objawów lub bezobjawowej. Nie jest także wskazane rozcieńczanie lub mieszanie produktu Levemir z inną insuliną lub roztworem, jak również podawanie leku za pomocą pompy insulinowej, domięśniowo lub w postaci wlewu dożylnego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia ostrej hipoglikemii. Z kolei komunikat EMA z 2010 r. zaznacza, że w długoterminowej terapii analogami insuliny, w szczególności insuliną glargine, istnieją dane wskazujące na możliwość nowotworzenia. Podkreślono przy tym, że mechanizm odpowiedzialny za ten proces u chorych otrzymujących analogi insuliny ludzkiej nie jest znany, dlatego istnieje konieczność szczegółowych analiz i badań klinicznych dotyczących tego problemu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir (insulina detemir, DET) w terapii cukrzycy typu 2 w warunkach polskich, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które ma być rozszerzona populacja objęta obecnie refundacją.

W analizie ekonomicznej oceniano koszt-użyteczność stosowania produktu leczniczego Levemir (insulina detemir, DET) w terapii cukrzycy typu 2 w warunkach polskich.

Porównano następujące interwencje w perspektywie NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w 50-letnim horyzoncie czasowym (odpowiada dożywotniemu):

- insulina detemir (DET) + OAD vs insulina NPH + OAD;
- insulina detemir (DET) ± BOLUS + OAD vs mieszanki insulin (MIX) ± BOLUS + OAD.

Wykorzystano model zewnętrzny IMS CORE Diabetes Model.

Uwzględniono koszty insulin i OAD, koszty powikłań cukrzycy i koszty prowadzenia pacjenta.

Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie DET nie jest refundowany w tej grupie pacjentów)

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 54 851 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 95 660 bez RSS. W każdym z wariantów oszacowania ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-użyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszący w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

Z kolei dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 53 033 bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 87 882 bez RSS. Również dla tego porównania, niezależnie od wariantu, oszacowany ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-użyteczności.

W analizie progowej, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin” wyznacza lek Lantus i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,96 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 244,22 PLN bez RSS. Z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje, ponieważ cena Levemiru nie wpływa na koszty ponoszone przez NFZ.

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin” wyznacza lek Levemir i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,21 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD

i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 243,09 bez RSS. Z kolei z perspektywy NFZ, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 324,67 PLN bez RSS dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD oraz [redacted] i 338,51 PLN bez RSS dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD. Oszacowane ceny progowe należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto w wysokości [redacted].

W analizie wrażliwości, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD wpływ na zmianę wnioskowania, tj. otrzymanie ICUR większego od przyjętego progu opłacalności w wysokości 111 381 PLN/QALYG, miało przyjęcie maksymalnego kosztu insulinoterapii i minimalnego efektu DET w zakresie hipoglikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 121 776 PLN/QALYG i 125 488 PLN/QALYG. Podobnie dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD wpływ na zmianę wnioskowania miało przyjęcie minimalnego efektu DET w zakresie BMI i kontroli glikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 115 809 PLN/QALYG i 113 441 PLN/QALYG.

W analizie probabilistycznej ze względu na charakterystyki wyjściowe pacjentów, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, bez uwzględniania RSS, prawdopodobieństwo koszt-użyteczności Levemiru wynosi 96% z perspektywy NFZ i 71% z perspektywy wspólnej. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD prawdopodobieństwa te wynoszą 73% z perspektywy NFZ i 61% z perspektywy wspólnej. Zastosowanie RSS prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństw koszt-użyteczności do odpowiednio 99 i 90% dla pierwszego porównania oraz 81 i 68% dla drugiego.

Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (aktualnie DET jest refundowany w tej grupie pacjentów)

Dla porównania DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 68 010 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 119 884 PLN/QALYG bez RSS.

Z kolei dla porównania DET + BOLUS vs MIX, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 131 419 PLN/QALYG bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 210 225 PLN/QALYG bez RSS.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z obowiązującym progami koszt-użyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszącym w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

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.)

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca zadeklarował, że celem analizy było określenie prawdopodobnych wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Levemir (insulina detemir) w obrębie populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, o chorych nieleczonych wcześniej insuliną po niepowodzeniu terapii doustnej (definiowanej zgodnie z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną) w wyniku czego dostęp do terapii w ramach refundacji uzyskają wszyscy chorzy z cukrzycą typu 2 (zgodnie z populacją docelową wskazaną we wniosku).

W analizie wpływu na budżet oceniano skutki równoczesnego rozszerzenia refundacji długodziałających analogów insulin, tj. leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine), na

całą populację chorych z cukrzycą typu 2. Pozytywna decyzja refundacyjna we wskazaniu cukrzyca typu 2 oznacza objęcie refundacją dwóch dodatkowych grup chorych:

- pacjentów niestosujących wcześniej insulin NPH, z niepowodzeniem terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) definiowanym zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD jako $HbA_{1c} >7\%$;
- pacjentów stosujących insuliny NPH, z niepowodzeniem terapii definiowanym zgodnie z wytycznymi PTD jako $HbA_{1c} >7\%$, zamiast refundacyjnego wymogu $\geq 8\%$.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym (2015-2016). W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty leczenia hipoglikemii.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 10 615 osób w 2015 i 11 842 w 2016 roku.

Założono, że łączna wielkość sprzedaży wszystkich insulin nie zmieni się po rozszerzeniu wskazań długodziałających analogów insulin, tj. nowe insuliny LAA będą zastępowały dotychczas stosowane insuliny NPH i MIX. Wzrost sprzedaży insulin LAA będzie proporcjonalny do wzrostu populacji refundacyjnej, zarówno z powodu objęcia refundacją pacjentów nieleczonych wcześniej insulinami NPH, jak i dostosowania kryterium niepowodzenia terapii do najnowszych zaleceń klinicznych ($HbA_{1c} >7\%$ zamiast $\geq 8\%$). W pierwszym roku analizy spodziewany wzrost sprzedaży zmniejszono o $\frac{1}{4}$, aby uwzględnić opóźnienia w dostosowaniu sprzedaży. Sprzedaż insulin NPH i MIX dopasowano proporcjonalnie. Z uwagi na jedynie kilkumiesięczny okres obowiązywania refundacji w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w scenariuszu aktualnym założono wzrost sprzedaży insulin LAA proporcjonalny do wzrostu populacji aktualnie objętej refundacją, tj. sprzedaż wzrasta zgodnie z proporcją pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu insulinoterapii i pacjentów z cukrzycą typu 1 niestosujących pomp insulinowych.

Analizowano refundację leku Levemir w dotychczasowej grupie limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin”, z opłatnością pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania. Nie prognozowano przekroczenia całkowitego budżetu na refundację. W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty leczenia hipoglikemii.



Należy zwrócić uwagę na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji docelowej, przeprowadzonego w wielu etapach, na podstawie danych z różnych badań klinicznych, których wybór wydaje się po części subiektywny. Wg danych NFZ w 2013 r. liczba pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniem E11-E11.9 wg ICD-10) wynosiła 1 815 211 osób, podczas gdy wnioskodawca oszacował ją na jedynie 1 420 231 osób. Podobnie zgodnie z danymi NFZ w 2013 r. liczba pacjentów stosujących terapię pochodne sulfonylomocznika + metformina wyniosła 608 394 osoby, natomiast wnioskodawca liczbę wszystkich pacjentów stosujących co najmniej dwa leki doustne określił na zaledwie 304 557 osób. Tak znaczne rozbieżności wskazują na dużą niepewność analizy wpływu na budżet. Należy jednak zaznaczyć, że dane epidemiologiczne

wnioskodawca wykorzystał do szacowania udziałów poszczególnych insulin, nie do bezpośredniego szacowania kosztów.

Zidentyfikowano ponadto błąd ekstrakcji danych. Wnioskodawca nieprawidłowo odczytał odsetek pacjentów z $HbA_{1c} > 7\%$ przedstawiony w publikacji Sieradzki 2008 (dane dla kohorty z 2005 roku), nie uwzględniając odsetka pacjentów z HbA_{1c} w przedziale (7;7,5]. Skutkuje to obniżeniem odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej z prawidłowych 59% do 46,4% w analizie wnioskodawcy.

Wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 11,73 [8,55-31,26] mln PLN w roku 2015 i o 14,26 [10,04-38,87] mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 20,77 [15,14-55,10] mln PLN w roku 2015 i 25,26 [17,79-68,40] mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted]. Wzrost wydatków jest związany z zastępowaniem insulin NPH i MIX droższymi insulinami LAA. Należy zaznaczyć, że w oszacowaniach wnioskodawcy zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych.

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z $HbA_{1c} > 7\%$ leczonych OAD, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 13,15 mln PLN w roku 2015 i o 16,25 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 23,27 mln PLN w roku 2015 i 28,80 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted].

W poniższych oszacowaniach podjęto próbę uwzględniania danych NFZ w analizie wpływu na budżet poprzez zwiększenie w latach 2013-2016 liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 o różnicę w oszacowaniach wnioskodawcy i danych NFZ w 2013 roku, tj. do liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 dodano stałą liczbę 394 980 pacjentów. Analogicznie do liczby pacjentów leczonych co najmniej dwoma OAD dodano stałą liczbę 219 136 osób (wprowadzenie pierwszej korekty zmniejszyło różnicę między oszacowaniem wnioskodawcy i danymi NFZ o 84 700 osób). Należy jednak pokreślić, że powyższa korekta stanowi jedynie zgrubne urealnienie oszacowań i nie znosi wszystkich wątpliwości względem oszacowań wnioskodawcy.

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z $HbA_{1c} > 7\%$ leczonych OAD i po uwzględnieniu danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z cukrzycą typu 2, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 21,06 mln PLN w roku 2015 i o 26,62 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 37,29 mln PLN w roku 2015 i 47,16 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował objęcie refundacją pierwszych odpowiedników leków Erbitux (cetuksymab) i Viread (dizaproksyl), w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia ochrony patentowej. Oszczędności wynikają z ustawowego obowiązku obniżenia ceny pierwszego odpowiednika o 25%. Wygenerowane oszczędności (**9 639 798 PLN rocznie**) przewyższają prognozowany wzrost kosztów NFZ związany z refundacją leku Levemir.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 aktualnych rekomendacji refundacyjnych, w tym 3 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły wnioskowanego wskazania (Haute Autorité De Santé HAS 2013, All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2012, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC 2007), 1 rekomendacja pozytywna z ograniczeniem (Scottish Medicines Consortium SMC 2012), 2 rekomendacje negatywne (Committee to Evaluate Drugs, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario CED/Ontario 2010, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2009) oraz 1 rekomendacja cukrzycy typu 1 (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee PTAC 2005).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-21239-1/KB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Levemir, Penfill, 5x3 ml EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca 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 268/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Levemir (insulina detemir) (EAN: 5909990005741) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 268/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Levemir (insulina detemir) (EAN: 5909990005741) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. AOTM-OT-4350-28/2014.