Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2

Uzupełnienie

[redacted]

HealthQuest

Warszawa

grudzień 2014

Spis treści

1 Odniesienie do warunków zawartych w art. 13. ust 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 4

2 Uzasadnienie grupy limitowej 8

3 Informacje aktualizacyjne 9

Spis tabel 10

Piśmiennictwo 11

1 Odniesienie do warunków zawartych w art. 13. ust 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Art. 13 ust. 3 ustawy stanowi: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania."[1] Zapis ten:

- nie wskazuje na sposób porównania technologii medycznych (bezpośredni lub pośredni), a w szczególności nie wyklucza porównań pośrednich zalecanych w określonych sytuacjach w Wytycznych AOTM;3
- nie definiuje terminu „wyższość", a tym bardziej nie wyklucza żadnych punktów końcowych, w których są zdefiniowane przewagi zarówno statystyczne jak i kliniczne;
- nie określa liczby punktów końcowych, w których należy takie przewagi wykazać.

Analizy parametrów załączonej do wniosku dokumentacji, pod kątem spełnienia warunków określonych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, dokonano w podziale na zawarte we wniosku wskazania refundacyjne dla leku Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg:

1) *dapagliflozyna stosowana w trójlekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m^2.*

oraz

2) *dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m^2,*

ze względu na odmienność komparatorów zastosowanych w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w każdym z wymienionych wskazań.

1) Dapagliflozyna stosowana w trójlekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m^2.

W odniesienie do tego wskazania, jako właściwy komparator uznano insulinę bazalną (NPH). Jednak ze względu na ograniczoną dostępność zidentyfikowanych badań klinicznych wykorzystywanym w dokumentacji punktem była insulina glargine. Biorąc pod uwagę udowodnione w badaniach klinicznych przewagi insuliny glargine nad insuliną bazalną[2] przyjęto tym samym konserwatywne założenie, że ewentualne korzyści wykazane przez dapagliflozynę w odniesieniu do insuliny glargine będą służyły do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie dapagliflozyny w odniesieniu do komparatora podstawowego jakim jest insulina bazalna (NPH).

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (HTA) opracowanymi przez AOTM, w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head"), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego, przy czym w przypadku miar, takich jak ryzyka względne, różnica ryzyk, różnica średnich, zalecanymi metodami wykonywania pośrednich porównań badań ze wspólnym komparatorem jest m.in. pośrednie porównanie Buchera.[3]

Ze względu na brak innych możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), w analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badań Matthaei 2014[4] (DAPA + MET + SU vs PLA + MET + SU) i LEAD-5[5] (GLA + MET + SU vs PLA + MET + SU) przeprowadzonego metodą Buchera, co jest zgodne z wytycznymi AOTM.[3] Należy podkreślić, że zastosowane podejście jest spójne z innymi pozytywnie zweryfikowanymi przez AOTM analizami złożonymi przez AstraZenca w 2014 roku, w tym m.in. dla saksagliptyny i eksenatydu.[6,7]

Wykorzystanie porównania pośredniego wynika z braku innych możliwość porównania wnioskowanej technologii z taką technologią opcjonalną, która byłaby zgodna z rozrządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Dodatkowo, analiza dotychczasowej praktyki AOTM pozwala na stwierdzenie, że raporty oparte na wynikach porównania pośredniego są często składane przez Wnioskodawców do AOTM a metodyka ta jest pozytywnie weryfikowana przez AOTM.[8,9,10,11]

[redacted]

W kontekście istotności klinicznej punktu końcowego jakim jest masa ciała, zidentyfikowano szereg badań wskazujących na istotne kliniczne znaczenie redukcji masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2. Zgodnie odnalezionymi badaniami u chorych otyłych występuje zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz zwiększona częstość powikłań sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek powodu.[12,13,14] W badaniu Glonger 2013,[15] obejmującym 83 021 chorych z cukrzycą typu 2, wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych. W związku z powyższym można uznać, że utrata masy ciała bezpośrednio przekłada się na lepszą kontrolę glikemii i poprawę jakości życia chorych,[16] częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i związanych z nimi hospitalizacji oraz może przyczyniać się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2. Tym samym wykazana istotna statystycznie przewaga dapagliflozyny nad insuliną ma bezpośrednie przełożenie na klinicznie istotną przewagą wnioskowanej technologii.

W związku z powyższym, nie zidentyfikowano przesłanek opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wskazujących na brak udowodnionej przewagi dapagliflozyny nad insuliną glargine i przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Tym samym dla tego wskazania nie przeprowadzono:

- oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (**§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia**);
- oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (**§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia**);
- kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (**§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**);
- oszacowań w analizie wrażliwości, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których

mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (**§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia**).

2) W przypadku drugiego wnioskowanego wskazania, tj. dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m^2, przeprowadzono **bezpośrednie porównanie** dapagliflozyny (przy braku zwiększania dawki insuliny) i placebo (przy zwiększaniu dawki insuliny) na podstawie badań *head-to-head*, w wyniku czego wykazano przewagę dapagliflozyny w odniesieniu do większości raportowanych punktów końcowych. Zastosowane podejście sprawia zatem, że i w przypadku tego wskazania art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie ma zastosowania.

2 Uzasadnienie grupy limitowej

Dapagliflozyna kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej w związku z brakiem spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy, ponieważ nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania (brak finasowania ze środków publicznych innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2).

Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do dapagliflozyny, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy nie znajduje zastosowania.

Dapagliflozyna jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

Tym samym ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy oraz zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 i art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy wnioskowane jest, utworzenie odrębnej grupy limitowej.

3 Informacje aktualizacyjne

Ze względu na brak zmian cen leków zweryfikowanych zgodnie z nowym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)[12] nie nastąpiły żadne zmiany w analizach.

W związku ze zmianą progu opłacalności (119 577 PLN/QALY) oszacowano ceny progowe dla analiz podstawowych (tabela poniżej).

Tab. 1. Cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 119 577 PLN/QALY.

	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU		DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	
Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta
Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa, PLN/opak.	**1 207,29**	**1 212,61**	**520,66**	**516,42**
Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Spis tabel

Tab. 1. Cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 119 577 PLN/QALY. 9

Piśmiennictwo

1 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696 [dostęp 10.12.2014 r.].

[2] Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml oraz Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/REK/RP_212_2014_Lantus.pdf [dostęp 12.12.2014 r.].

[3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 10.12.2014 r.].

[4] A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg once daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on a background combination of Metformin and Sulfonylurea. Report for the 24-week short-term treatment period and 28-week extension period. Clinical Study Report. D1693C00005. 12 March 2014. Clin.Trials.gov Id. NCT01392677.

[5] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009 Oct;52(10):2046-55.

[6] 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.

[7] Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawka), EAN 5909990893584 w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem Hba1c ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m^2.

[8] Ristaben (sitagliptyna). Analiza weryfikacyjna AOTM. Podsumowanie oceny analizy klinicznej str. 77 i kolejne. Wniosek o objęcie refundacją leku Ristaben (sitagliptyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-25/2014.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/AWA/143_AWA_OT_4350_25_Ristaben_cukrzyca_2014.08.22.pdf [dostęp 12.12.2014 r.].

[9] Invokana (kanagliflozyna). Analiza weryfikacyjna AOTM. Podsumowanie oceny analizy klinicznej, str. 84 i kolejne. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-27/2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_%5Bkanaglifozyna%5D_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf [dostęp 12.12.2014 r.].

[10] Onglyza (saksagliptyna). Analiza weryfikacyjna AOTM. Podsumowanie oceny analizy klinicznej, str. 64 i kolejne. 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 Nr: AOTM-OT-4350-16/2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/AWA/120_AWA_OT-4350-16_ONGLYZA_%5Bsaksagliptyna%5D_cukrzyca_typu_2_2014.07.18.pdf [dostęp 12.12.2014 r.].

[11] Bydureon (eksenatyd). Analiza weryfikacyjna AOTM. Podsumowanie oceny analizy klinicznej, str. 67 i kolejne. Wniosek o objęcie refundacją leku Bydureon (eksenatyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-4/2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/033/AWA/033_AWA_OT_4350_4_2014_Bydureon_cukrzyca_2014.04.03.pdf [wersja niezaczerniona; dostęp 12.12.2014 r.].

[12] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71), http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r. [dostęp 09.12.2014 r.].