



## Rekomendacja nr 29/2015

z dnia 7 kwietnia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych we wskazaniach: w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach); w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych oraz Komboglyze, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek we wskazaniach:

- w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach);
- w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania



odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach)

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, które wskazywałyby na istotny klinicznie wpływ wnioskowanej technologii na pierwszorzędowe punkty końcowe w porównaniu do aktualnie refundowanych komparatorów, a ze względu na działanie immunosupresyjne niepewny staje się stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego.

Wnioskodawca w analizach wykazał statystycznie istotną skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do zmiany masy ciała, jednakże wynik ten nie stanowi zmiany o znaczeniu istotnym klinicznie.

Zarówno opłacalność terapii wykazana w 40-letnim horyzoncie czasowym może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na ograniczenia modelu, jak i oszacowania wpływu na budżet płatnika przy proponowanych rozwiązaniach finansowych i efekcie zdrowotnym generowanym przez ocenianą terapię nie wskazują na zasadność refundacji Komboglyze ze środków publicznych.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- [ ] dla Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane, kod EAN: 5909990916641
- [ ] dla Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane, kod EAN: 5909990916696

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca jest grupą przewlekłych chorób, wymagającą ciągłej opieki medycznej oraz indywidualnego podejścia do leczenia. Podstawową cechą jest występująca hiperglikemia, która wynika z zaburzenia wydzielania lub oddziaływania insuliny. Nieleczony stan hiperglikemii grozi uszkodzeniem i niewydolnością wielu narządów w tym: nerek, oczu, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej wymienia się 4 podstawowe typy cukrzycy:

- Cukrzyca typu 1
- Cukrzyca typu 2
- Cukrzyca o znanej etiologii
- Cukrzyca ciężarnych

Najczęściej diagnozowana jest cukrzyca typu 2 (90-95% przypadków) i jej dotyczy wnioskowane wskazanie.

Typowe objawy to:

- wielomocz (poliuria);
- wzmożone pragnienie (polidypsja);
- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem;
- chudnięcie (rzadko);
- pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, która w początkowym okresie pozostaje bezobjawowa, w momencie rozpoznania występują już zmiany w układzie krwionośnym. Na początku zmniejszona wrażliwość komórek na insulinę kompensowana jest jej zwiększonym wydzielaniem przez komórki  $\beta$  trzustki. Do momentu, aż rezerwy wydzielnicze tych komórek nie zostaną wyczerpane, doustna terapia lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny jest skuteczna. W przypadku progresji choroby stosuje się terapię insuliną.

Cukrzycę rozpoznaje się w 3 sytuacjach:

- przygodna glikemia wynosi  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) z typowymi objawami cukrzycy
- 2-krotnie glikemia na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl)
- Glikemia w 120 min. po doustnym obciążeniu 74 g glukozy (OGTT)  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl)

Głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 jest nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna). Dodatkowo wymienia się również małą aktywność fizyczną, cukrzyca występująca w rodzinie, uprzednio stwierdzone zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze  $\geq 140/90$  mm Hg, przebyta cukrzyca ciężarnych, urodzenie dziecka o masie  $>4$  kg (dotyczy kobiet), HDL-C  $<1,0$  mmol/l (40 mg/dl) lub stężenie trójglicerydów  $>2,85$  mmol/l (250 mg/dl), zespół policystycznych jajników, choroby układu krążenia.

### Rokowanie

Ze względu na progresywny charakter choroby, u większości pacjentów konieczna będzie insulinotoreapia. Brak ustabilizowania metabolizmu glukozy może prowadzić do ostrych powikłań zagrażających życiu: kwasica i śpiączka ketonowa, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasica mleczanowa. Jednakże u chorych na cukrzycę główną przyczyną zgonu (70%) stanowiły powikłania sercowo-naczyniowe ze względu na przewlekły wpływ choroby na układ krwionośny.

### Epidemiologia

Zgodnie z aktualnymi danymi w Polsce żyje ok. 2 mln chorych z cukrzycą typu 2. Chorobowość (w zależności od źródła) od 3,5% do 5,3%. Zapadalność w skali roku wynosi w Polsce ok. 200/100 000, zwiększa się ona wraz z wiekiem do 70 roku życia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2015 roku na każdym etapie wymagana jest modyfikacja stylu życia. Leczenie farmakologiczne można podzielić na 4 etapy:

1. monoterapia metforminą (MET) lub pochodną sulfonilomocznika (SUL)
2. terapia skojarzona – dołączenie jednego lub dwóch leków o odmiennych mechanizmach działania (metformina, pochodna sulfonilomocznika, lek inkretynowy, inhibitor SGLT-2, agonista PPAR- $\gamma$ )
3. insulinoterapia prosta – insulina bazowa (izofanowa (NPH – ang. *Neutral Protamine Hagedorn*) lub długodziałająca) + ewentualnie metformina

4. insulinoterapia złożona – ewentualnie metformina oraz inne leki przeciwcukrzycowe + insuliny (bazowa i mieszanki)

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie po niepowodzeniu 1 etapu lub terapii skojarzonej MET+SUL. Wnioskodawca za komparatory uznał odpowiednio: MET+SUL oraz insulina bazowa+MET+SUL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Komboglyze dodatkowo (poza wnioskowanymi wskazaniami) jest jeszcze zarejestrowany w terapii skojarzonej z insuliną (np. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie insuliny i metforminy w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Aktualnie w leczeniu cukrzycy refundowane są:

- pochodne sulfonylomocznika – gliclazidum, glimepiridum, glipizidum
- Metformina;
- Insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich;
- Insuliny długodziałające: insulinum detemirum, insulinum glargine.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Komboglyze łączy w sobie dwa produkty lecznicze: saksagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), i metforminy chlorowodorek, pochodną biguanidu.

Saksagliptyna (SAX) jest wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP4. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2, wpływa na kontrolę glikemii w wyniku zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku.

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje ona wydzielania insuliny, w związku z czym nie powoduje hipoglikemii.

Metformina wykazuje trzy mechanizmy działania:

- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, co nasila obwodowy wychwyt i zużycie glukozy;
- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntezę glikogenową. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów.

### **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności*

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną wnioskowanego leku w odniesieniu do komparatorów stosowanych w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach) oparto na badaniu Goke 2010, które bezpośrednio porównywało efektywność kliniczną terapii SAX + MET vs. GPZ + MET. Wiarygodność tego badania oceniono na 4 punkty w pięciostopniowej skali Jadad. Czas obserwacji wynosił 52 tygodnie, dodatkowo w ramach publikacji Goke 2013 dokonano przedłużonej obserwacji o kolejne 52 tygodnie. Cała populacja w badaniu Goke 2010 wyniosła 858 (per protocol 633) chorych, z czego 428 (populacja ITT, populacja zgodna z protokołem wynosiła 312) otrzymało wnioskowaną technologię.

Terapia **SAX+MET vs GPZ+MET** wiązała się z istotnie statystycznie:

- mniejszą masą ciała pacjentów o średnio 2,2 kg (-2,7; -1,7) po 52 tyg. oraz 2,8 kg (-3,35; -2,25) po 104 tyg. obserwacji;
- mniejszym o 6,0 mg/dl (1,7; 10,5) spadkiem poziomu glukozy na czczo po 52 tyg. obserwacji;
- większym o 2,7 mg/dl (-3,24; -2,16) spadkiem poziomu glukozy na czczo po 104 tyg. obserwacji;
- niższym o 4,8 pg/ml (-8,49; -1,11) poziomem glukagonu na czczo po 52 tyg. obserwacji;
- niższym o 5,5 pmol/l (-8,78; -2,22) poziomem proinsuliny na czczo po 52 tyg. obserwacji;
- niższą o 14,3% (-21,37; -7,23) zmianą funkcji komórek  $\beta$  po 52 tyg. obserwacji.

Terapia **SAX+MET vs GPZ+MET** nie wykazała istotnych statystycznie różnic w:

- zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była średnia zmiana poziomu hemoglobiny glikolowanej ( $HbA_{1c}$ )

Ocenę kliniczną wnioskowanego leku w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach) oparto na porównaniu pośrednim z terapią skojarzona GLA + MET + SUL poprzez wspólny komparator jakim było placebo. Do zestawienia włączono dwa badania Moses 2013 oraz LEAD-5. Wiarygodność tych badań oceniono na 3 oraz 5 punktów w pięciostopniowej skali Jadad. Czas obserwacji wynosił od 24-26 tygodni. Cała populacja mierzyła od 257 do 346.

Terapia **SAX+MET+SUL vs GLA+MET+MET** wiązała się z istotnie statystycznie:

- mniejszym o 1,22 kg (0,09; 2,35) wzrostem masy ciała

Terapia **SAX+MET+SUL vs GLA+MET+SUL** nie wykazała istotnych statystycznie różnic w:

- w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, dotyczącego średniej zmiany  $HbA_{1c}$  w odniesieniu do wartości początkowej.

- w zakresie punktów końcowych dotyczących zmiany względem wartości początkowej parametrów w postaci poziomu glukozy na czczo oraz poziomu glukozy po posiłku, a także w zakresie różnicy w odsetku pacjentów osiągających  $HbA_{1c} < 7,0\%$ .

### Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badań Goke 2010 oraz Goke 2013 przyjmowanie SAX+MET w porównaniu do GLZ+MET wiązało się z:

- niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, gdzie RR: 0,31 (95% CI: 0,23; 0,43) po 52 tyg. obserwacji oraz RR: 0,32 (95% CI: 0,23; 0,43) po 104 tyg. obserwacji;
- niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, gdzie RR: 0,08 (95% CI: 0,05; 0,15) po 52 tyg. obserwacji oraz RR: 0,09 (95% CI: 0,05; 0,15) po 104 tyg. obserwacji;
- niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej  $\leq 50$  mg/dl, gdzie RR: 0,01 (95% CI: 0,001; 0,21) po 52 tyg. obserwacji oraz RR: 0,01 (95% CI: 0,001; 0,19) po 104 tyg. obserwacji.

Wyniki analizy pośredniej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie, pomiędzy stosowaniem **SAX+MET+SUL vs GLA+MET+SUL**.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczeniowego Komboglyze do działań niepożądanych występujących częściej niż u 1 pacjenta na 100, ale rzadziej niż u 1 na 10, zalicza się: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie śluzówki nosa i gardła, ból głowy i wymioty.

W ocenie klinicznej wskazać należy na dwie istotne kwestie:

- skuteczność terapii wnioskowanym lekiem oparto o istotny statystycznie wpływ na masę ciała, natomiast pominięto fakt, że za zmianę masy ciała dającą klinicznie istotny efekt określa się trwałą redukcję w wysokości ok. 3-5%. Trwała redukcja masy ciała o 3-5% może powodować obniżenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu Goke 2010 pacjent przyjmujący SAX+MET ważył średnio 88,7 kg, po 52 tygodniach średnio o 1,1 kg mniej (1,24%) natomiast po 104 tygodniach średnio o 1,5 kg mniej (1,69%);
- ze względu na fakt, że saksagliptyna tak jak i inne gliptyny posiada efekt immunosupresyjny, to występuje wyższe ryzyko infekcji, zwłaszcza układu moczowego oraz górnych dróg oddechowych. Brak jest badań ukierunkowanych na bezpieczeństwo w ogólnej populacji, przez co wnioskowanie o bezpieczeństwie terapii jest ograniczone.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W dokumentach załączonych do wniosku, nie zostały przedstawione instrumenty dzielenia ryzyka.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi*

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy oszacowano opłacalność terapii przy wykorzystaniu techniki użyteczności kosztów w 40-letnim horyzoncie czasowym. Dla terapii dwulekowej jako komparator wnioskodawca wybrał terapię SUL+MET. Wynikiem tej analizy był ICUR, który z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wynosił 11 626 PLN, a cena progowa 1 372,26 PLN. Natomiast dla terapii trójlekowej jako komparator wnioskodawca wybrał terapię GLA+SUL+MET, a ICUR, z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wynosił 35 719 PLN, natomiast cena progowa 390,17 PLN.

Wyniki przedłożonej analizy mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na założenia dotyczące:

- Podstawą opłacalności kosztowej lekiem Komboglyze jest jej udowodniony wpływ na zmniejszanie masy ciała pacjenta o średnio 2,2 kg (-2,7; -1,7) po 52 tyg. w przypadku terapii dwulekowej oraz o 1,22 kg (0,09; 2,35) w przypadku dwulekowej. Wnioskodawca przyjął założenie, że redukcja użyteczności związana z jednostkowym przyrostem BMI wynosi w modelu 0,014.
- Wnioskodawca założył, że komparatorem dla wnioskowanego leku są również analogi długodziałające, natomiast zgodnie z praktyką kliniczną są one stosowane dopiero po niepowodzeniu leczenia insulinami NPH
- Wnioskodawca w swoim modelu przyjął, że efekt (w postaci zmiany wskaźnika BMI) uzyskany będzie się utrzymywał w całym horyzoncie analizy, brak jest badań potwierdzających takie założenie.
- W przypadku gdy nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz niepewność oszacowania wpływu masy ciała na jakość życia, możliwym wyjściem byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów porównujące wnioskowaną terapię z komparatorami

**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.)**

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi 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 o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanego leku nad aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi, w związku

z tym nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

## **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w 3 letnim horyzoncie czasowym. W wyniku objęcia refundacją produktu leczniczego Komboglyze we wnioskowanych wskazaniach roczne wydatki wzrosną o ok. [redacted] odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy.

Oszacowania wnioskodawcy mogą nie być zbieżne z rzeczywistością płatnika gdyż:

- zgodnie z praktyką kliniczną zanim zastosuje się analogi insuliny długodziałające stosuje się insuliny NPH, które są tańsze. Natomiast wnioskodawca w ramach swojej analizy wpływu na budżet uśrednił koszt wszystkich insulin bazowych (NPH+analogi długodziałające). Takie założenie powoduje zwiększenie kosztów w scenariuszu aktualnie istniejącym;
- wnioskodawca w swoich założeniach przyjął, że po wprowadzeniu do refundacji preparatu Komboglyze, po pewnym czasie refundowane będą również inne inhibitory dipeptydylopeptydazy 4, które będą przejmować rynek wnioskowanego leku. Założenie takie budzi wątpliwości ze względu na fakt, że może nie brak mu jest wiarygodnych podstaw, a zmniejsza wynik oszacowań analizy.

## **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy

## **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie wykorzystujące zbliżający się termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla trastuzumabu oraz enterceptu. Wprowadzenie odpowiedników, według obliczeń wnioskodawcy, spowoduje uwolnienie środków finansowych z budżetu Narodowego Funduszu zdrowia w wysokości przekraczającej szacowane (przez



wnioskodawcę) maksymalne wydatki ponoszone w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Komboglyze.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 w formie terapii dwu i trójlekowej z wykorzystaniem inhibitorów DPP-4 oraz metforminy: PTD 2014 r., International Diabetes Federation 2012, American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes 2015 r., National Institute for Health and Care Excellence 2014 r., Canadian Diabetes Association 2013 r. Wszystkie odnoszą się pozytywnie.

Zagraniczne instytucje oceniające zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Komboglyze, wydały pozytywne rekomendacje wobec stosowania go u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w celu polepszenia kontroli glikemii, po nieskuteczności metforminy lub u chorych stosujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek (francuski HAS w 2012 r., szkocki SMC oraz australijski PBAC w 2013 r.). Dodatkowo, wydano pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania leku Komboglyze w skojarzeniu: z SUL (HAS, CADTH w 2014 r. oraz SMC w 2013 r.). Ponadto, niemiecki IQWiG w 2013 r. dokonał oceny wielkości dodatkowego efektu SAX/MET oraz SAX/MET +SUL gdzie wskazuje, iż w przypadku porównania SAX/MET z MET+SUL oraz SAX/MET+SUL z MET+INS, brak jest dowodów potwierdzających dodatkowy efekt zdrowotny ocenianych interwencji.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę, poniżej wymieniono konkretne opakowania produktu Komboglyze wraz z krajami w których są refundowane (na 31 wskazanych):

- Komboglyze 2,5 mg/850 mg 60 tabl.: Bułgaria (50%), Czechy (95%), Estonia (75%, 90%), Holandia (100%), Łotwa (100%), Słowacja (100%), Słowenia (100%), Węgry (70%);
- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg 60 tabl.: Bułgaria (50%), Chorwacja (75%), Czechy (95%), Estonia (75% i 90%), Francja (65%-100%), Holandia (100%), Łotwa (100%), Słowacja (100%), Słowenia (100%), Węgry (70%);
- Komboglyze 2,5 mg/850 mg 56 tabl.: Austria (100%), Belgia (100%), Cypr (100%), Dania (100%), Finlandia (100%), Grecja (90%), Hiszpania (40%-100%), Irlandia (100%), Luksemburg (100%), Niemcy (100%), Norwegia (100%), Portugalia (90%-95%), Szwecja (100%), Wielka Brytania (100%), Włochy (100%);
- Komboglyze 2,5 mg/1000 mg 56 tabl.: Austria (100%), Belgia (100%), Cypr (100%), Dania (100%), Finlandia (100%), Grecja (90%), Hiszpania (40%-100%), Irlandia (100%), Luksemburg (100%), Niemcy (100%), Norwegia (100%), Portugalia (90%-95%), Szwecja (100%), Wielka Brytania (100%), Włochy (100%).

Produkt leczniczy jest refundowany w 8 (Estonia, Chorwacja, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry) krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 20.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.131(1).2015.MS; PLR.4600.132(1).2015.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Komboglyze, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 1000 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN 5909990916696 oraz Komboglyze, Saksagliptyna+Metforminy chlorowodorek, 2,5 mg + 850 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN

5909990916641 we wskazaniach: w dwulekowej terapii doustnej (kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach); w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach), 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. z 2015 r., poz. 345.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Komboglyze (saksagliptyna + metforminy chlorowodorek), EAN 5909990916641, w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 49/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Komboglyze (saksagliptyna + metforminy chlorowodorek), EAN 5909990916696, w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

## Piśmiennictwo

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015 - Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetol. Kliniczna 2015; Tom 4, Supl. A.
2. M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian, J.D. Ard, A.G. Comuzzie, K.A. Donato, F.B Hu, V.S. Hubbard, J.M. Jakicic, R.F. Kushner, C.M. Loria, B.E. Millen, C.A. Nonas, F.X. Pi-Sunyer, J. Stevens, V.J. Stevens, T.A. Wadden, B.M. Wolfe, S.Z. Yanovski. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol 2014;63:2985–3023.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Komboglyze (saksagliptyna + metforminy chlorowodorek), EAN 5909990916641, w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Komboglyze (saksagliptyna + metforminy chlorowodorek), EAN 5909990916696, w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2
5. Raport nr AOTMiT-OT-4350-5/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Komboglyze (saksagliptyna + metformina) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna.