



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.

w sprawie oceny leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207 we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny

ze względu na fakt

Rada uznaje za niewystarczający.

Równocześnie Rada zwraca uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, to znaczy uzyskano obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych.

Uzasadnienie

Liraglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących uzupełniającą grupę leków hipoglikemicznych. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzutowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leku pierwszorzutowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane pochodzące z wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd może przyczyniać się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA1c, BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, eksenatydu pod względem redukcji stężenia HbA1c a także poziomu glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutytu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi



liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%) co znalazło odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych dotyczących stosowania analogów GLP-1 (NICE, 2010).

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.07.2013 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Victoza (liraglutide roztwór do wstrzykiwań, we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207 we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m²).

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 większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Liraglutyd to analog GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1) wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogenne hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy cząsteczkami, które skutkuje powolnym wchłanianiem; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec enzymów: peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-IV) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co skutkuje długim okresem półtrwania w osoczu.

Działanie liraglutylu jest wywoływane specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP). Liraglutyd stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy. Jednocześnie zmniejsza nieprawidłowo duże wydzielanie glukagonu, również w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie osłabiając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. Liraglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową poprzez zmniejszenie łaknienia i spożycia energii.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika należą: insulina bazowa (insulina glargine, insulina NPH) oraz leki inkrety nowe (inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV, leki z grupy antagonistów receptora GLP-1)

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić: insulinę glargine (Lantus) oraz insulinę NPH .

Leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

[Redacted text block]

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane na podstawie ChPL to: zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka – bardzo często, wymioty, zaparcie, ból brzucha, dyspepsja, ból głowy, zapalenie nosogardzieli – często. Hipoglikemia – często, podczas stosowania Victozy w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem – bardzo często. Ciężka hipoglikemia – głównie w leczeniu skojarzonym z sulfonilomocznikiem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania liraglutylu w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych i 6 rekomendacji refundacyjnych. Spośród rekomendacji klinicznych 6 było pozytywnych (PTD 2013, IDF 2012, ADA/EASD, 2012, SIGN 2010, NICE 2009 (2010), a 3 pozytywne z ograniczeniami (ADA 2013, CDA 2013, ACP 2012- druga linia leczenia lub niesprecyzowane). Natomiast spośród rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne (PBAC 2013, HAS 2009), 3 pozytywne z ograniczeniami (PTAC 2012, NICE 2010, SMC 2009), 1 negatywna (CADTH 2011).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-16/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutide) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m², wrzesień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 23 września 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.