



## 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 + 1strzykawką), EAN  
5909990893584 w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,  
po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej  
sulfonylomocznika z poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu; 4xjednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką) kod EAN 5909990893584, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c $\geq$ 8% oraz BMI  $\geq$ 35kg/m<sup>2</sup>, w ramach nowej grupy limitowej, z odpłatnością ryczałtową.

Prezes Agencji wskazuje na potrzebę zastosowania instrumentu podziału ryzyka, pozwalającego na obniżenie ceny wnioskowanego produktu leczniczego do poziomu kosztów leczenia insulinami. Lek jest finansowany ze środków publicznych w ograniczonej liczbie krajów europejskich, w tym tylko w jednym o zbliżonym do polskiego poziomie zamożności.

W porównaniach bezpośrednich ekstenatyd wykazuje wyższą skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi w stosunku do insuliny detemir (np. w zakresie częstości wystąpienia redukcji stężenia HbA1c, średniej redukcji poziomu HbA1c oraz masy ciała w porównaniu do wartości wyjściowej) i glargine (szansa wystąpienia redukcji poziomu



HbA1c, zmiana poziomu HbA1c oraz masy ciała w odniesieniu do wartości wyjściowych) oraz porównaniu pośrednim z insuliną NPH (w zakresie redukcji masy ciała).

W porównaniu bezpośrednim z liraglutylem w dawce 1,8 mg eksenatyd wykazuje istotną statystycznie niższą skuteczność w zakresie wymienionych drugorzędowych punktów końcowych, a w porównaniu pośrednim z liraglutylem w dawce 1,2 mg nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej. FDA i EMA podkreślają bezpieczeństwo stosowania leków inkretynowych. Stosowanie Bydureonu w proponowanym wskazaniu jest zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

Eksenatyd jest łatwiejszy do stosowania niż insulina, nie wymaga dostosowywania dawki każdej iniekcji, a sposób dawkowania (1x tydz.) zwiększa współpracę pacjenta.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,

Wnioskodawca wniósł o utworzenie nowej grupy limitowej z deklarowanym poziomem odpłatności ryczałtowym oraz zaproponował cenę zbytu netto . Lek byłby dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka:

### **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.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy (agoniści receptora GLP-1, inhibitory DPP-IV), insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlar). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z NPH.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazuje on szereg właściwości przeciwhiperglikemicznych glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Sekwencja aminokwasów w łańcuchu eksenatydu częściowo pokrywa się z sekwencją ludzkiego GLP-1. Wykazano w warunkach in vitro, że eksenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go; w jego mechanizmie działania pośredniczy cykliczny AMP i (lub) inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.

Eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się, wydzielanie insuliny jest hamowane. Podczasjednoczesnego stosowania eksenatydu z metforminą i (lub) tiazolidynodionami nie obserwowano zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy i (lub) tiazolidynodionów. Może to wynikać z zależnego od poziomu glukozy insulinotropowego mechanizmu działania leku.

Eksenatyd hamuje wydzielanie glukagonu, które w cukrzycy typu 2 jest zwiększone w sposób nieprawidłowy. Niższe stężenie glukagonu powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy przez wątrobę. Eksenatyd nie zaburza jednak prawidłowej odpowiedzi glukagonu i innych hormonów na hipoglikemię. Eksenatyd hamuje opróżnianie żołądka i w ten sposób wpływa na zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu.

Wykazano, że stosowanie eksenatydu powodowało ograniczenie przyjmowania pokarmów w następstwie zmniejszenia apetytu i nasilenia uczucia sytości.

Wnioskowane wskazanie to leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDACTED]

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego: Bydureon przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z: metforminą; pochodnymi sulfonilomocznika; tiazolidynodionami; metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika; metforminą i tiazolidynodionami, u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, [REDACTED] należą: insulina bazowa (insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH); leki inkretynowe (inhibitory peptydazy dipeptydowej 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:

- Insulina glargine – finansowana z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki -długodziałające analogi insuliny”.
- Insulina detemir – finansowana z 30% odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki -długodziałające analogi insuliny”.
- Insulina NPH – finansowana z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich”.

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



#### Skuteczność kliniczna



[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

**Bezpieczeństwo stosowania**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Informacje z ChPL

Najczęściej zgłaszane DN: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia –b. często, zmniejszenie apetytu –często); zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy –często); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia –b. często, niestrawność, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, rozdęcie brzucha, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, wzdęcia z oddawaniem wiatrów –często); zaburzenia ogólnoustrojowe i stany w miejscu podania (świąd w miejscu wstrzyknięcia –b. często, osłabienie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, senność –często)

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted text block]





[Redacted text block]

**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 zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości ocenianego leku nad terapiami alternatywnymi.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [Redacted text]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjent) w [Redacted text] W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy NFZ i z perspektywy pacjenta ponoszone w ramach leczenia pacjentów z cukrzycą typu

2 w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz nowy”).

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na [redacted] w 2015 i [redacted] w 2016 roku.

[redacted]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

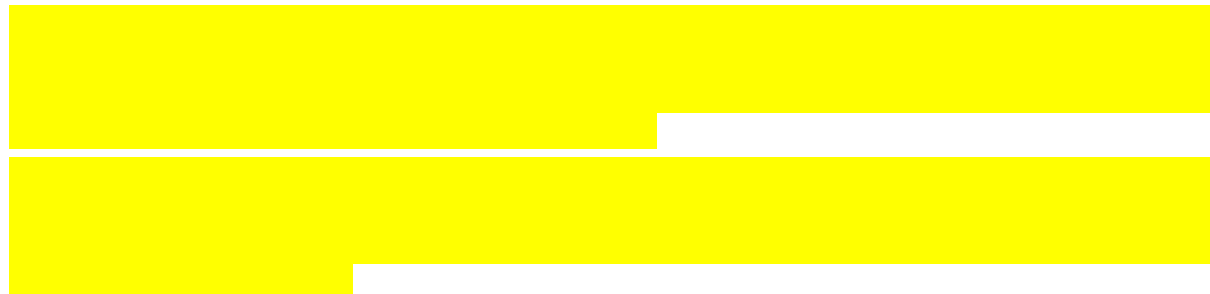
[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania eksenatydu w cukrzycy typu 2 w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne i 5 rekomendacji refundacyjnych. Spośród rekomendacji klinicznych wszystkie były pozytywne z ograniczeniami (NICE 2012, NICE 2009 - leczenie osób dorosłych z cukrzycą typu 2: z HbA1c powyżej 7,5%, BMI >35kg/m<sup>2</sup> lub BMI <35kg/m<sup>2</sup>; University of Michigan Health System, UMHS 2012 i National Guideline Clearinghouse, NGC 2012 - leczenie osób dorosłych z cukrzycą typu 2 z GFR pomiędzy 30-50 ml/min). Natomiast spośród rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne (Scottish Medicines Consortium, SMC 2011, Greater Manchester Medicines Management Group, GMMMG 2011), 2 pozytywne z ograniczeniami (The National Institute for Clinical Excellence, NICE 2012, Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee, MTRAC 2011), 1 negatywna (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2011).



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20334-1/MG/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fiolka + 1strzykawką), EAN

5909990893584 w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, 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 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Bydureon (eksenatyd) (kod EAN: 5909990893584) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Bydureon (eksenatyd) (kod EAN: 5909990893584) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>  
Wniosek o objęcie refundacją leku Bydureon (eksenatyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2