



## 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**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.

**Prezes Agencji rekomenduje** dalszą refundację wnioskowanych interwencji we wskazaniach Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; 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 typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO).

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości**, uważa że odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu II, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH), mieszanki insulinowe lub detemir, jednakże były one umiarkowanej jakości. Większość odnalezionych badań nie była zaślepiona, a w części przypadków w metaanalizie zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań. W większości publikacji poprawa względem pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego wpływu na poziom HbA1c, nie osiągnęła istotności statystycznej. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji wnioskowanej wskazują, że bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkich hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi  $<0.1$ .



Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby wielokrotnie obciążyć budżet przeznaczony na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia wskazanie refundacyjne zabezpiecza populację uzyskującą najlepsze efekty zdrowotne.

Dlatego też Prezes Agencji przychyliła się do zdania Rady Przejrzystości i nie rekomenduje poszerzenia wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji, która obecnie jest refundowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzycę typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

### Przedmiot wniosku

Zlecenia Ministra Zdrowia dotyczą wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych, dla których wnioskodawca zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- ██████████ – Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555;
- ██████████ – Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę; we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, *Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny*. Podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie dotyczy cukrzycy typu 2 (kod ICD-10 E11 - cukrzyca insulinoniezależna). W cukrzycy typu 2 stwierdza się upośledzenie działania insuliny i brak dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu. Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7% populacji, średnio 3,5% (według WHO). Zapadalność w Polsce szacuje się na około 200 przypadków na 100 000 osób / rok. 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.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Insulina glargine (IGlar – ang. *Insulina glargine*) jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.

Zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku Lantus jest leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

### Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą: metformina (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi

produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną), pochodne sulfonylomocznika (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy), insuliny bazalne w monoterapii (średnio-długodziałające insuliny (NPH – ang. *Neutral Protamin Hagedorn*) – insulina izofanowa NPH oraz o długim czasie działania - insulina detemir (IDet)), leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną), leki inkretynowe (inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną oraz agoniści peptydu typu glukagonopodobnego – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy), leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę (akarboza – w monoterapii, jeżeli chory nie może otrzymywać innego doustnego leku przeciwcukrzycowego (OAD – ang. *Oral Antidiabetic Drug*) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy) oraz agoniści receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – tiazolidynodiony (pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy).

### Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została wykonana na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą.

#### IGlar + OAD $\pm$ bolus vs NPH + OAD $\pm$ bolus

Wyniki badania Rosenstock 2009 wskazują, że IGLar w porównaniu z insuliną NPH w długoletnim horyzoncie czasowym odznacza się istotnie statystycznie: niższym zapotrzebowaniem na dawkę insuliny bazalnej (MD=-10,47 [-15,84; -5,10]), mniejszym przyrostem masy ciała [(MD=-1,20 [-1,26; -1,14]) oraz mniejszą częstością hipoglikemii objawowych (MD=-1,95 [-3,77; -0,13]).

#### IGlar + OAD vs NPH + OAD

IGlar + OAD w porównaniu z NPH + OAD prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c – ang. *glycated hemoglobin*) (MD = -0,07 [-0,13; -0,01]), zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,23 [1,08; 1,41]) oraz zmniejsza glikemię na czczo (MD = -0,15 mmol/l [-0,25; -0,05]). Ponadto, w grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii objawowych (MD = -0,41 [-0,65; -0,16]), nocnych (MD = -1,93 [-3,16; -0,69]), nocnych objawowych (MD = -0,74 [-1,06; -0,42]) oraz ciężkich (MD = -0,09 [-0,17; -0,02]), a także niższy był odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnej (RR = 0,63 [0,51; 0,77]). Końcowa dawka dobową insuliny była nieznacznie wyższa w grupie IGLar (MD = 2,56U [0,97; 4,16]).

#### IGlar + OAD vs mieszanki insulinowe (MIX – ang. *premixed insulin*)

IGlar + OAD w porównaniu z MIX istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,61 [1,22; 2,13]) i docelowy poziom glukozy na czczo we krwi (FBG – ang. *Fasting Blood Glucose*) (RB = 2,18 [1,61; 2,95]) oraz HbA1c (RB = 1,49 [1,03; 2,16]), a także zmniejsza glikemię na czczo (MD = -0,93 mmol/l [-1,39; -0,46]) i obniża średni poziom HbA1c (MD = -0,36% [-0,54; -0,18]). Ponadto, w grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD = -5,80 [-8,72; -2,88]), objawowej (MD = -3,11 [-4,95; -1,27]) i nocnej (MD = -0,53 [-1,05; -0,01]).

#### IGlar + OAD vs MIX + OAD

IGlar+OAD istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu glikemii na czczo (RB=1,96 [1,28; 3,01]), przy słabiej wyrażonym wpływie na redukcję średniego poziomu HbA1c (MD=0,26% [0,12; 0,40]) w porównaniu do MIX+OAD. W grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD=-4,89 [-7,41; -2,36]) oraz hipoglikemii objawowych (MD=-6,03 [-9,62; -2,44]). W grupie IGLar+OAD zanotowano także istotnie mniejszy przyrost masy ciała (MD=-1,27 kg [-1,56; -0,97]), jak również niższą końcową dawkę dobową insuliny (MD=-0,08 U/kg [-0,14; -0,03]) w porównaniu do MIX+OAD. Pacjenci stosujący IGLar

raportowali istotnie statystycznie lepszą jakość życia według kwestionariusza DSC-R (parametry ogółem) niż pacjenci leczeni MIX+OAD (MD=-2,2 pkt; p=0,03).

#### IGlar + OAD vs IDet + OAD

IGlar + OAD w porównaniu z IDet + OAD cechuje się lepszym wyrównaniem glikemicznym wyrażonym odsetkiem pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c ≤ 6,5% bez hipoglikemii objawowych (RB = 1,76 [1,02; 3,05]), a także przyczynia się do osiągnięcia docelowej glikemii u większego odsetka pacjentów (RB = 1,26 [1,06; 1,49]). Stosowanie IGLar wiązało się z nieco większym przyrostem masy ciała (MD = 0,93 kg [0,63; 1,23]), natomiast zużycie insuliny było istotnie statystycznie mniejsze (MD = -19,45 [-23,12; -15,79]) niż w przypadku IDet. Odnotowano również zwiększoną częstość hipoglikemii ogółem (MD=1,22; p = 0,034) w porównaniu do grupy IDet. Satysfakcja z leczenia mierzona w skali DTSQ była znamienne statystycznie większa w grupie IGLar niż u pacjentów z ramienia IDet (MD = 1,80 pkt; p < 0,001). Również jakość życia według DSC-R w domenie odnoszącej się do bólu neuropatycznego wskazywała na istotną statystycznie przewagę IGLar + OAD nad IDet + OAD (MD = 1,20 pkt; p = 0,027).

#### IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD

W grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnych (RR = 0,77 [0,63; 0,94]) oraz ciężkich (RD = -0,02 [-0,03; -0,001]).

#### IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD

IGlar + bolus ± OAD w porównaniu z MIX + OAD istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,68 [1,13; 2,48]), poprawia redukcję glikemii na czczo (odpowiednio RB = 1,54 [0,99; 2,40]; p = 0,0224) i zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu FPG (MD = -0,80 mmol/l [-1,39; -0,21]).

#### IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD

IGlar+bolus±OAD w porównaniu z IDet+bolus±OAD istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,24 [1,03; 1,49]), docelowego poziomu glikemii na czczo (RB = 1,38 [1,11; 1,72]) oraz w większym stopniu redukuje poziom HbA1c (MD = -0,25% [-0,40; -0,09]). W grupie IGLar obserwowano większy przyrost masy ciała (MD=1,24 kg [0,59; 1,89]) w porównaniu do grupy kontrolnej.

### **Skuteczność praktyczna**

#### Pacjenci niepoddani dotąd insulinoterapii

Badania oceniające I linię insulinoterapii wskazują, iż IGLar w porównaniu z NPH charakteryzuje się większą redukcją poziomu HbA1c lub niższym ryzykiem hipoglikemii, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu. Terapia IGLar w porównaniu z NPH wymagała niższej dawki insuliny i miała porównywalny wpływ na masę ciała, przy niższym ryzyku hospitalizacji.

W populacji uprzednio nieleczonej insuliną zastosowanie IGLar w porównaniu z MIX zapewniało porównywalną kontrolę glikemii, przy niższym ryzyku hipoglikemii oraz mniejszym przyroście masy ciała.

Pacjenci rozpoczynający insulinoterapię od IGLar uzyskiwali większą redukcję HbA1c, przy porównywalnym wpływie na poziom glikemii na czczo niż chorzy, u których w ramach inicjacji terapii zastosowano IDet. Odsetek osób uzyskujących docelowe wartości HbA1c i glikemii na czczo był zbliżony w obu grupach. Obie terapie nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wpływu na masę ciała i częstości hipoglikemii ogółem.

#### Pacjenci z historią wcześniejszej insulinoterapii

Dodatkowe, uzupełniające dane na temat efektywności IGLar w populacji docelowej pochodzą z badań nierandomizowanych, przeprowadzonych w populacji po nieskutecznym leczeniu NPH. Wskazują one, że stosowanie IGLar w porównaniu z NPH (niezależnie od schematu) zapewnia lepszą kontrolę glikemii wyrażoną znamienne statystycznie większą redukcją poziomu HbA1c o 0,74% do

1,10%, większą redukcją glikemii na czczo o -1,10 do -1,90 mmol/l oraz znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c, przy porównywalnym wpływie na masę ciała. W grupie IGlara obserwowano również mniejszą częstość występowania hipoglikemii, zarówno ogółem (MD = -1,2;  $p < 0,001$ ), jak również objawowych (MD od -0,27 do -0,3;  $p < 0,001$ ), nocnych (MD od -0,5 do -0,6;  $p < 0,001$ ) i ciężkich (MD = -0,03;  $p < 0,001$ ). Ponadto, intensyfikacja insulinoterapii z zachowaniem IGlara jako insuliny bazalnej w porównaniu do zmiany dotychczasowej terapii na IDet pozwala na numerycznie większą redukcję poziomu HbA1c, a także istotnie statystycznie zwiększa odsetek osób uzyskujących redukcję poziomu HbA1c  $< 8\%$ . Z kolei u chorych wcześniej leczonych IDet wdrożenie IGlara zamiast kontynuacji IDet pozwala na znamienne lepszą redukcję poziomu HbA1c (MD = -0,32%,  $p = 0,0095$ ) oraz zwiększa odsetek chorych z HbA1c  $< 8\%$  (RB = 1,17 [1,04; 1,31]) nie wpływając przy tym na ryzyko hipoglikemii.

Wyniki badań jednoramiennych wskazują, że zastosowanie IGlara u pacjentów nieskutecznie leczonych NPH, MIX i IDet pozwala uzyskać poprawę kontroli glikemii wyrażoną redukcją średniego poziomu HbA1c o 1,17% oraz średniego poziomu glikemii na czczo o 2,78 mmol/l. W trakcie stosowania IGlara nie obserwowano przyrostu masy ciała, odsetek chorych doświadczających hipoglikemii objawowych mieścił się w przedziale od 9 do 28%, a hipoglikemii nocnych od 3 do 19%. Sporadycznie raportowano hipoglikemie ciężkie ( $< 1\%$  pacjentów).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W randomizowanych badaniach klinicznych w większości porównań nie wykazano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych. W przypadku porównania IGlara + OAD vs MIX+OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną, w grupie IGlara+OAD istotnie niższe było ryzyko działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (RR=0,41 [0,22; 0,76]) oraz ciężkich działań niepożądanych (RR=0,71 [0,52; 0,82]) w porównaniu do MIX+OAD. Natomiast porównując IGlara + OAD vs IDet + OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną, w grupie IGlara istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania (RR = 0,34 [0,18; 0,65]) oraz działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (RR = 0,42 [0,26; 0,70]).

W randomizowanych badaniach klinicznych, w populacji pacjentów niepoddanych wcześniej insulinoterapii, analiza bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie IGlara cechuje się niższym ryzykiem hospitalizacji w porównaniu ze stosowaniem NPH. Wyniki badań w populacji pacjentów poddanych wcześniej insulinoterapii wskazują, że: IGlara w porównaniu z MIX po nieskutecznym leczeniu IGlara cechuje się brakiem wpływu na ryzyko hospitalizacji, a kontynuacja terapii IGlara w porównaniu z IDet po nieskutecznym leczeniu IGlara lub IDet cechuje się brakiem wpływu na ryzyko hospitalizacji z powodu hipoglikemii.

W przypadku porównania IGlara posttest vs pretest, w żadnym z odnalezionych badań nie podano informacji umożliwiających określenie, czy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zmieniło się w sposób znamieny statystycznie po zmianie terapii na IGlara. Działania niepożądane ogółem raportowano u średnio 3,5% stosujących IGlara po wcześniejszej insulinoterapii. Ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem oraz zgony raportowano sporadycznie (mniej niż 1% leczonych).

Dane dotyczące oceny ryzyka nowotworów w trakcie terapii IGlara wskazały na brak związku pomiędzy stosowaniem leku Lantus a wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów. W randomizowanym badaniu klinicznym, w którym IGlara porównywano z brakiem leczenia insuliną (BSC) w długoletnim horyzoncie czasowym (średnio 6 lat), nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy terapią IGlara a ryzykiem nowotworów. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, że w grupie IGlara w porównaniu z NPH obserwowano znamienne statystycznie redukcję ryzyka powikłań cukrzycowych, w tym zdarzeń makronacyniowych (HR = 0,61 [0,44; 0,84]), chorób nacyniowych mózgu (HR = 0,51 [0,28; 0,94]), a także stopy cukrzycowej (HR = 0,611;  $p = 0,04$ ).

Według Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) Lantus, najczęściej ( $\geq 1/10$ ) występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną jest hipoglikemia, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*) polega na

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności insuliny glargine (IGlar) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii insulinowych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy. Dla porównań, w których stosowano analizę użyteczności kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy, natomiast dla porównania, w którym zastosowano analizę minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy. W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów na insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe, a także koszty związane z występowaniem powikłań cukrzycy i zapobieganiem ich występowania.

### IGlar + OAD - Analiza użyteczności kosztów

W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGlara + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD oraz MIX wyniosły odpowiednio 0,164 QALY, 0,071 QALY, 0,188 QALY.

Z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlara + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 6 589/2 716 PLN, 5 477/1 604 PLN i 5 437/1 564 PLN.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlara + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 11 812/7 939 PLN, 7 327/3 454 PLN i 11 919/8 046 PLN.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlara + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 40 205/16 570 PLN. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlara + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 77 303/22 636 PLN. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlara + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 28 940/8 323 PLN.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlara + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 72 076/48 443 PLN. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlara + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 103 411/48 746 PLN. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlara + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 63 444/42 827 PLN.

### IGlar + bolus + OAD - Analiza użyteczności kosztów

W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGlara + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio 0,099 QALY, 0,129 QALY i 0,074 QALY.

Z perspektywy NFZ różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 9 590/4 916 PLN, 7 526/2 851 PLN i -5 282/-4 051 PLN.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 16 203/11 528 PLN, 12 933/8 258 PLN i -7 979/-6 748 PLN.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast NPH + bolus + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 96 788/49 611 PLN. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 58 133/22 026 PLN, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGLar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariancie bez RSS jak i z RSS.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast NPH + bolus + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 163 525/116 346 PLN. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 99 894/63 786 PLN, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGLar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariancie bez RSS jak i z RSS.

#### IGlar + OAD - Analiza minimalizacji kosztów

Różnice pomiędzy schematem IGLar + OAD, a schematem IDet + OAD wyniosła mniej niż 0,05 QALY, stąd dla tego porównania wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Z perspektywy NFZ całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 1 769/1 297 PLN, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 2 563/1 858 PLN. Różnica całkowitych rocznych kosztów terapii pomiędzy schematami IGLar + OAD i IDet + OAD wyniosła -794/-560 PLN wskazując, że terapia IGLar + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

Z perspektywy wspólnej całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 2 638/2 216 PLN, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 3 862/3 157 PLN. Różnica całkowitych rocznych kosztów terapii pomiędzy schematami IGLar + OAD i IDet + OAD wyniosła - 1 224/-991 PLN wskazując, że terapia IGLar + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

#### Analiza progowa

Dla schematu IGLar + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 209,62 PLN do 443,72 PLN z perspektywy NFZ oraz od 204,27 PLN do 309,77 PLN z perspektywy wspólnej.

Dla schematu IGLar + bolus + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 217 PLN do 376,22 PLN z perspektywy NFZ oraz od 150,45 PLN do 347,57 PLN z perspektywy wspólnej.

#### **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.)**

W omawianym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet (BIA – ang. *budget impact analysis*) wnioskodawcy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej

decyzji o finansowaniu ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego, ponieważ aktualnie insulina glargine finansowana jest ze środków publicznych w węższym wskazaniu, tj.: u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z  $HbA1c \geq 8\%$  lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii (jest refundowana także u pacjentów z cukrzycą typu 1 od 2 roku życia).

Liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 na insulinoterapii wyznaczono w oparciu o całkowite zużycie insulin w Polsce, średnie dobowe zużycie insulin na pacjenta (różne dla różnych insulin) oraz na podstawie odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 w ogólnej populacji pacjentów z cukrzycą. W analizie założono, że liczba pacjentów odpowiada liczbie pełnych rocznych terapii. W celu wyznaczenia liczebności populacji w kolejnych latach wykorzystano metodę regresji, którą przeprowadzono na danych sprzedażowych dla każdego rodzaju opakowania niezależnie. Na tej podstawie wyznaczono prognozowaną liczbę sprzedanych jednostek poszczególnych rodzajów insulin w latach 2015-2016.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 01 stycznia 2015 r.).

Podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego do pacjentów z cukrzycą typu 2 dla insulin długodziałających, związane będzie z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ wynoszącymi w wariancie z nowym RSS (z aktualnym RSS): ok 6,1 mln PLN (20,3 mln PLN) w 2015 r. i 9,6 mln PLN (30,7 mln PLN) w 2016 r. W tym koszty inkrementalne na insulinę glargine w wariancie z nowym RSS (aktualnym RSS) wyniosą: 23,2-35,4 mln PLN (34,6-52,4 mln PLN) w latach 2015-2016. Biorąc pod uwagę dodatkowe oszczędności (redukcja epizodów hipoglikemii, dawki insuliny krótkodziałającej i pasków do pomiaru glikemii, ) wydatki z perspektywy NFZ na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszą się w wariancie z nowym RSS (z aktualnym RSS) do 2,1 mln PLN (17,9 mln PLN) w 1. roku i 4,2 mln PLN (27,0 mln PLN) w 2. roku finansowania.

Podjęcie powyższej decyzji związane będzie także z dodatkowymi kosztami z perspektywy wspólnej wynoszącymi w wariancie z nowym RSS (z aktualnym RSS): 23,1 mln PLN (37,3 mln PLN) w 2015 r. i 35,3 mln PLN (56,4 mln PLN) w 2016 r. W tym koszty inkrementalne na insulinę glargine w wariancie z nowym RSS (aktualnym RSS) wyniosą: 38,0-57,9 mln PLN i 49,5-74,9 mln PLN w latach 2015-2016.

Biorąc pod uwagę dodatkowe oszczędności wydatki z perspektywy wspólnej na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszą się w wariancie z nowym RSS (z aktualnym RSS) do 18,3 mln PLN (34,1 mln PLN) w 1. roku i 28,8 mln PLN (51,6 mln PLN) w 2. roku finansowania.

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

Zastosowanie zaproponowanego RSS w stosunku do aktualnego RSS spowoduje zmniejszenie kosztów inkrementalnych ponoszonych przez NFZ na produkt leczniczy Lantus o około 33-32,5% oraz na łączne koszty inkrementalne insulinoterapii o ok 78-74% (przy uwzględnieniu jedynie oszczędności wynikających z zastosowania RSS) w kolejnych dwóch latach BIA wnioskodawcy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

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

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z BIA wnioskodawcy, dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Lantus w leczeniu cukrzycy typu 2. W związku z założeniem, że wraz z



rozszerzeniem kryteriów refundacyjnych insuliny glargine we wnioskowanej populacji pacjentów zmieniają się również kryteria refundacyjne dla insuliny detemir, przedstawione rozwiązania dotyczą ogólnie refundacji długodziałających analogów insuliny.

Wnioskodawca jako rozwiązanie zaproponował promowanie stosowania tańszych leków z grupy limitowej 2.0 – Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie, co będzie prowadzić do zmiany udziałów w grupie limitowej w taki sposób, że tańsze leki zajmować będą wyższe udziały sprzedaży w grupie limitowej. Może to doprowadzić do zmiany najdroższego z najtańszych leków dopełniających 15% sprzedaży w grupie a, co za tym idzie, zmiany podstawy limitu na tańszy lek. Finalnie rozwiązanie takie może doprowadzić do zmniejszonych wydatków płatnika publicznego na leki z rozważanej grupy limitowej.

Lekiem wyznaczającym podstawę limitu finansowania w przedmiotowej grupie limitowej jest Helicid 20 (kaps., 20 mg), którego cena hurtowa za opakowanie wynosi 0,47 PLN / LDD. Natomiast najtańszym lekiem z grupy jest Agastin (kaps. dojel. twarde, 20 mg), którego cena hurtowa za LDD wynosi 0,36 PLN.

Oszczędności związane z promowaniem tańszych leków z grupy limitowej 2.0 skutkującym obniżeniem ceny opakowania stanowiącego podstawę limitu finansowania o 5% wyniosą około 5,28 mln PLN każdego roku. „Ponadto osiągalne jest wyższe obniżenie ceny podstawy limitu finansowania wynikające ze wzrostu odsetka pacjentów korzystających z tańszych preparatów generycznych, które przyniosłoby jeszcze większe oszczędności dla NFZ”.

Należy mieć na uwadze, że przedstawione rozwiązanie pozwala na pokrycie dodatkowych wydatków ponoszonych na insulinoterapię przez NFZ w związku z rozszerzeniem refundacji produktu leczniczego Lantus w wariantcie z zaproponowanym RSS, natomiast nie kompensuje wydatków w wariantcie z aktualnym RSS.

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

Odnalezione wytyczne kliniczne z Polski (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2014), Szkocji (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010) oraz międzynarodowe (International Diabetes Federation/ International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 2011, International Diabetes Federation 2012, American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes 2012) zalecają stosowanie insuliny glargine w leczeniu cukrzycy typu 2. Amerykańskie wytyczne American Diabetes Association z 2014 nie wskazują konkretnie możliwości zastosowania insuliny glargine – zalecają insulinoterapię ogólnie.

Pozytywne rekomendacje finansowe odnośnie zastosowania leku Lantus w leczeniu cukrzycy typu 2 zostały wydane przez: australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2006), kanadyjski (Ontario dla Lantus SoloStar) Committee to Evaluate Drugs (2010). Szkoockie Scottish Medicines Consortium w roku 2013 wydał rekomendację pozytywną z zastrzeżeniem, iż stosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których dochodzi do nawracających epizodów hipoglikemii, lub którzy wymagają asysty w trakcie iniekcji. Rekomendacje negatywne wydały natomiast: kanadyjski (Ontario) Committee to Evaluate Drugs w 2009 r. (Lantus w kartridżu), brytyjski National Institute for Clinical Excellence w 2002r. oraz kanadyjska Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health w 2006 r.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20367-47/SM/14 oraz MZ-PLR-460-20367-48/SM/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa 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, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, 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 264/2014 z dnia 8

września 2014 r. w sprawie oceny leku Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie oceny leku Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowiska Rady Przejrzystości nr 264/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie oceny leku Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990617555) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2
2. Stanowiska Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 8 września 2014 r. w sprawie oceny leku Lantus (insulina glargine) (EAN: 5909990895717) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2
3. Raport nr: AOTM- OT-4350-22/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna.