



Rekomendacja nr 2/2015

z dnia 12 stycznia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga
(dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu:
Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:
w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą
i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią
skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²;
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 \geq 8% oraz
z BMI \geq 30 kg/m²**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884 we wskazaniu: Leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²;
- 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 \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²



Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powikłań sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glikemii, zmiana masa ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii.

Za powyższym przemawia również fakt, że jedyne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej, przez co wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie ma ograniczoną wiarygodność.

Przeprowadzone dodatkowo porównanie pośrednie, które samo w sobie obarczone jest dużą niepewnością wnioskowania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic odnośnie: redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, redukcji poziomu glukozy na czczo. Wnioskowana technologia okazała się skuteczna względem insuliny glargine wyłącznie w ocenie drugorzędowych punktów końcowych (tj. zmiana masy ciała oraz zmiana ciśnienia krwi) w krótkim horyzoncie czasowym.

Ocena analizy ekonomicznej wskazuje, że efektywność kosztowa dapagliflozyny jest zależna przede wszystkim od wpływu dapagliflozyny na masę ciała. Co jest spójne z zastrzeżeniem NICE dotyczącym wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz duża wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr.

Zmiana tego parametru (wpływ dapagliflozyny na masę ciała) w analizie wrażliwości sugeruje, że w przypadku przyjęcia wartości alternatywnych (na podstawie publikacji Bagust 2005), efektywność kosztowa terapii w perspektywie wspólnej przekracza próg opłacalności.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884, dla którego wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE].

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. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu 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 insuliny szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insuliny 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.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w schemacie dwu- i trzyskładnikowym stosuje się następujące, objęte refundacją, leki metforminę (MET), pochodne sulfonilomocznika (glipizydy, gliklazyny, glimepirydy), inhibitory alfa-glukozydazy, insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapagliflozyna jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (SGLT2). Dapagliflozyna wpływa na kontrolę glikemii, poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach i prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Dapagliflozyna nie wpływa na endogenne wytwarzanie glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. Dapagliflozyna nie wpływa na działanie innych transporterów glukozy do tkanek peryferyjnych.

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie

W ramach bezpośredniego porównania przedstawiono wyniki dotyczące stosowania dapagliflozyny (DAPA) w skojarzeniu z insuliną (INS) oraz insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Analizowano 4 okresy obserwacji: 12 tygodni (Wilding 2009), 24 tygodnie (Wilding 2012), 48 tygodni (Wilding 2012 i Wilding 2013) oraz 104 tygodnie (Wilding 2013) z dwóch badań klinicznych.

Badania wykazały wpływ dapagliflozyny zastosowanej w skojarzeniu z insuliną w okresie obserwacji 12, 24, 48 i 104 tyg. tylko w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych:

- istotna statystycznie redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny (48 tyg.: WMD=-0,54% [95% CI: -0,70; -0,38], $p<0,00001$; 104 tyg.: WMD=-0,35% [95% CI: -0,55; -0,15], $p=0,0005$);
- istotna statystycznie redukcja poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny w 48-tygodniowym okresie obserwacji (WMD=-0,92 mmol/l [95% CI: -1,44; -0,40], $p=0,0005$); nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie FPG pomiędzy grupami w pozostałych okresach obserwacji (12 i 104 tyg.);
- istotna statystycznie redukcja poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG) względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny (WMD=-53,00 mg/dl [95% CI: -99,25; -6,75], $p=0,02$);
- istotna statystycznie redukcja masy ciała na korzyść dapagliflozyny względem wartości początkowej w porównaniu do insuliny (48 tyg.: WMD=-2,42 kg [95% CI: -3,17; -1,67], $p<0,00001$; 104 tyg.: WMD=-3,33 kg [95% CI: -4,39; -2,27], $p<0,00001$) w 12, 24, 48 i 104 tyg. okresie obserwacji;
- istotna statystycznie redukcja ciśnienia skurczowego tętniczego mierzonego w pozycji stojącej po 12 tyg. obserwacji (wzrost SBP w ramieniu insuliny) oraz w pozycji siedzącej po 24 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (odpowiednio: WMD=-10,00 mmHg [95% CI: -12,29; -7,71], $p<0,00001$ oraz WMD=-3,10 mmHg [95% CI: -5,77; -0,43], $p=0,02$). W przypadku ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) mierzonego w pozycji leżącej po 12 tyg. obserwacji wykazano, że stosowanie insuliny powoduje istotnie statystycznie większą redukcję ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP) w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną – wzrost DBP w ramieniu dapagliflozyny (WMD=5,40 mmHg [95% CI: 3,42; 7,38], $p<0,00001$);
- istotna statystycznie redukcja częstości rytmu serca w 48 tyg. obserwacji w porównaniu do insuliny (WMD=-1,99 uderzenia/min [95% CI: -3,79; -0,19], $p=0,03$).
- istotna statystycznie redukcja całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) różnice na korzyść dapagliflozyny stosowanej w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do stosowania insuliny w okresie 24, 48 i 104 tygodni obserwacji (48 tyg.: WMD=-11,20 IU [95% CI: -15,30; -7,10], $p<0,00001$; 104 tyg.: WMD=-19,10 IU [95% CI: -25,40; -12,80], $p<0,00001$); nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w 12 tyg. okresie obserwacji.

Porównanie pośrednie

Skuteczność praktyczna

W analizie skuteczności wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej dapagliflozyny.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpośrednie (DAPA+INS±OADs vs PLA+INS±OADs)

W 12 tygodniowym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) łącznie, ciężkich ZN, ZN powodujących przerwanie leczenia, hipoglikemii, ZN występujących z częstotliwością >5% w co najmniej jednym ramieniu badania, innych ZN będących przedmiotem szczególnego zainteresowania (infekcje narządów płciowych); w żadnej z grup nie odnotowano zgonów.

Ocena wyników bezpieczeństwa w 48 tygodniowym okresie obserwacji wskazuje, że:

- ból głowy występował istotnie statystycznie częściej w grupie insuliny w porównaniu do dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną (RR=0,34 [95% CI: 0,12; 0,90], p=0,03, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,02, NNH48 tyg.=na).
- ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,22 [95% CI: 1,62; 10,97], p=0,003, RD=0,08 [95% CI: 0,03; 0,13], p=0,001, NNH48 tyg.=12 [95% CI: 7; 30] oraz RR=18,91 [95% CI: 1,11; 322,94], p=0,04, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH48 tyg.=11 [95% CI: 6; 35]).

Ocena wyników bezpieczeństwa w 104 tygodniowym okresie obserwacji wskazuje, że

- co najmniej 1 ZN związane z leczeniem istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=1,41 [95% CI: 1,01; 1,95], p=0,04, RD=0,09 [95% CI: 0,01; 0,18], p=0,04, NNH104 tyg.=10 [95% CI: 5; 192]);
- infekcje dróg moczowych występowały istotnie statystycznie częściej w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (RR=2,44 [95% CI: 1,04; 5,76], p=0,04, RD=0,05 [95% CI: 0,004; 0,10], p=0,03, NNH104 tyg.=19 [95% CI: 10; 245]);
- ZN sugerujące infekcje narządów płciowych łącznie oraz w subpopulacji mężczyzn istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=4,69 [95% CI: 1,99; 11,08], p=0,0004, RD=0,11

[95% CI: 0,06; 0,17], $p < 0,0001$, NNH104 tyg.=8 [95% CI: 5; 17] oraz RR=27,81 [95% CI: 1,67; 462,91], $p=0,02$, RD=0,14 [95% CI: 0,06; 0,21], $p=0,0003$, NNH104 tyg.=7 [95% CI: 4; 15])

- ZN sugerujące infekcje dróg moczowych łącznie oraz w subpopulacji kobiet istotnie statystycznie częściej występowały w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny (odpowiednio: RR=2,47 [95% CI: 1,26; 4,83], $p=0,009$, RD=0,08 [95% CI: 0,02; 0,14], $p=0,006$, NNH104 tyg.=12 [95% CI: 7; 41] oraz RR=2,75 [95% CI: 1,22; 6,19], $p=0,01$, RD=0,12 [95% CI: 0,03; 0,21], $p=0,007$, NNH104 tyg.=8 [95% CI: 4; 29]).

Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania pojedynczych ZN sugerujących infekcje narządów płciowych u mężczyzn oraz 2-3 ZN sugerujących infekcje dróg moczowych u kobiet w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu do insuliny, jednak wynik ryzyka względnego nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Porównanie pośrednie



Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (EMA, FDA)

Innymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi w badaniach klinicznych dotyczącymi dapagliflozyny, były nowotwory (w tym raka piersi, pęcherza moczowego i prostaty), zaburzenia czynności wątroby i incydenty sercowo-naczyniowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W analizach wnioskodawcy nie złożono propozycji instrumentu podziału ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;
- 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 $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m².

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności na podstawie wyników badania RCT (Wilding 2013) oraz na podstawie wyników porównania pośredniego (Matthaei 2013 i LEAD-5).

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P) w 40-letnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii:

- DAPA+INS±OAD vs INS±OAD w populacji T2DM, po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi;
- DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w populacji T2DM, u której terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika nie doprowadziła do osiągnięcia kontroli glikemii.

W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leków przeciwcukrzycowych (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, metformina, insuliny stosowane w ramach następujących schematów: DAPA+MET+SU, INS+MET+SU, DAPA+INS±OAD, INS±OAD, MET+insulina stosowanych w drugiej linii leczenia, intensyfikacja insulinoterapii w ramach trzeciej linii leczenia), koszty nakłuwaczy i pasków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty związane z przerwaniem terapii, koszty leczenia mikroangiopatii (amputacja, utrata wzroku, ciężka hipoglikemia), koszty leczenia makroangiopatii (choroba niedokrwienna serca, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, udar) i innych powikłań (owrzodzenia, leczenie zakażeń dróg moczowych, leczenie narządów płciowych), koszty związane z przyrostem masy ciała. Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania schematu dapagliflozyna (Forgixa) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika zamiast insuliny podawanej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika:

- z perspektywy NFZ wynosi: 5 447 PLN/QALY;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 9 671 PLN/QALY;

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania dapagliflozyny (Forgixa) w skojarzeniu z insuliną (+/-OAD) zamiast insuliny (+/-OAD):

- z perspektywy NFZ wynosi: 26 133 PLN/QALY;
- z perspektywy NFZ + pacjent wynosi: 37 385 PLN/QALY;

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami przy cenie zbytu netto (preparatu Forxiga 10 mg o kodzie EAN: 5909990975884) podanej we wniosku refundacyjnym, terapia DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oraz DAPA+INS±OAD vs INS±OAD, jest terapią kosztowo efektywną (ICUR <3xPKB per capita tj. 119 577 PLN/QALY).

Należy podkreślić, że największy wpływ na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w przedstawionej przez wnioskodawcę analizie, ma zmiana masy ciała, a nie redukcja powikłań mikro- i makronaczyniowych, czy występowanie działań niepożądanych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności, użyteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana wartości progowej HbA1c oraz wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała.

Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza uwzględniającego zmianę wartości progowej HbA1c na wskazaną w wytycznych PTD 2014, co prowadzi do szybszego przejścia z porównywanych terapii na leczenie kolejnej linii i w związku z tym do zmniejszenia różnicy w kosztach dla obu analizowanych ramion.

Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza uwzględniającego zmianę wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005. Przyjęcie użyteczności w oparciu o publikację Bagust 2005 wpływa na istotne zmniejszenie różnicy w QALY pomiędzy analizowanymi terapiami.

Biorąc pod uwagę zastrzeżenia NICE dotyczące wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz dużą wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr (jedyne parametry, który zmieniał wnioskowanie w analizie wrażliwości) należałoby uznać wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy uwzględniających użyteczność w oparciu o publikację Bagust 2005 jako bardziej wiarygodne od wyników przedstawionych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

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.)

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 nie zachodzą, gdyż analiza kliniczna zawiera badania randomizowane (Matthaei 2013, Wilding 2013, Wilding 2009) dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Przedstawione w badaniach różnice dotyczą drugorzędowych punktów końcowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;
- 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 $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m².

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2016). Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca wnosi o utworzenie odrębnej grupy limitowej. W analizie wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszt leków doustnych (dapagliflozyny, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika), koszt insuliny, koszt pasków i nakłuwaczy stosowanych do oznaczania glukozy we krwi. Pominięto koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (koszt nieróżnicujący).

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Forxiga w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych pacjentom za odpłatnością 30%, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie ze wzrostem całkowitych kosztów terapii w stosunku do scenariusza obecnego w wysokości:

a) Z perspektywy NFZ

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: ██████████ mln PLN;
- w scenariuszu minimalnym: ██████████ mln PLN;
- w scenariuszu maksymalnym: ██████████ mln PLN.

b) Z perspektywy NFZ + pacjent

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: ████████ mln PLN;
- w scenariuszu minimalnym: ████████ mln PLN;
- w scenariuszu maksymalnym: ████████ mln PLN.

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 polegające na możliwości wprowadzenia obniżenia limitu finansowania, które ma wynikać z refundowania tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Z uwagi na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w cukrzycy zdecydowano się na przedstawienie rozwiązań polegających na możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej.

Analizie poddano substancję etanercept (Enbrel; grupa limitowa 1050.2) oraz trastuzumab (Herceptin; grupa limitowa 1082.0). Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane już od 2015 r.

Obecnie leki stosowane są w ramach programu lekowego. Założono, że wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, a nowe odpowiedniki będą tańsze o co najmniej 25% od obecnie stosowanego preparatu.

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wskazują, że w wyniku wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów leczniczych Enbrel oraz Herceptin oszacowana przez wnioskodawcę wielkość zaoszczędzonych środków będzie wynosić 78 623 734 PLN.

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, iż wdrożenie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej, polegających na objęciu refundacją leków generycznych etanercept i trastuzumab może pozwolić na uwolnienie środków publicznych w wysokości przewyższającej szacowane w analizie wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego na refundację leku Forxiga.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 5 rekomendacji klinicznych (Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2014, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2014, National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2014 (2010), University of Michigan Health System (UMHS) 2014, American Association of Clinical Endocrinologist (AAACE) 2013) odnoszących się do stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2. Wszystkie one odnosiły się pozytywnie do wnioskowanej technologii jednakże z ograniczeniami (zawężenie zastosowania do pacjentów o klirensie kreatyniny powyżej 60 ml/min). Dapagliflozyna najczęściej rekomendowana jest w co najmniej II linii lub III linii leczenia w terapii skojarzonej.

Odnaleziono również 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu II: Greater Manchester Medicines Management Group (GMMC) 2014, Haute Autorite de Sante (HAS) 2014, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2013,

Institute For Rational Pharmacotherapy (IRF) 2013, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) 2013, Scottish Medicine Consortium (SMC) 2012, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji dotyczące stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu II mają ograniczenia. Dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z metforminą rekomendowana jest przez: NICE, SMC, HAS oraz PBAC, natomiast stosowanie dapagliflozyny z pochodną sulfonylomocznika zalecane jest przez HAS oraz PBAC. W terapii trójlekowej (w skojarzeniu z MET i SU) stosowanie dapagliflozyny rekomendowane jest przez SMC, natomiast NICE podaje, że dapagliflozyna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika nie jest zalecana w leczeniu cukrzycy typu 2 (z wyjątkiem badań klinicznych). Dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną rekomendowana jest przez NICE i SMC oraz niezalecana - przez HAS i PBAC, w terapii trójlekowej natomiast w skojarzeniu z metforminą i insuliną zalecana jest przez HAS, a w skojarzeniu z insuliną i innymi lekami przeciwcukrzycowymi – przez NICE. Rekomendacja IRF z 2013 r. zaleca stosowanie dapagliflozyny w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, dla dorosłych (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Forxiga jest finansowana w 22 krajach UE i EFTA (Austria, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania). Lek jest refundowany w 90-100%. Rozpatrywany lek jest finansowany w 6 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: w Estonii, Grecja, Łotwie, Słowacja oraz na Węgrzech.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.10.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-628/KB/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990975884 we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²; 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 $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m², 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 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) (EAN: 5909990975884) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) (EAN: 5909990975884) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych.
2. Raport nr AOTM-OT-4350-42/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna.