



Rekomendacja nr 60/2016

z 29 września 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu: cukrzyca typu 2

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml, EAN 5909991201982 we wskazaniu: cukrzyca typu 2, dostępnego w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy poziomie odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 14.3.

Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację leku Abasaglar we wskazaniach, w których jest obecnie refundowany, tj. *Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z $HbA_{1c} \geq 8\%$ 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 poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine.

Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. *long acting analogues*, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. *neutral protamine hagedorn*, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny, oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii.



Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami.

Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.

Przeprowadzona przez Agencję analiza minimalizacji kosztów wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego, przy uwzględnieniu RSS roczny koszt terapii IG+OAD (ang. *oral antidiabetic drugs*, OAD) jest [] wyższy niż koszt terapii NPH+OAD, ale niższy [] od terapii mieszkankami insulinowymi. Roczna terapia lekiem Abasaglar w schemacie z insuliną posiłkową jest droższa od terapii insuliną NPH+bolus [] od terapii MIX (ang. *premixed insulin*, mieszkanki insulinowe) +OAD.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na znacznie większe wydatki świadczeniobiorców, sięgające w wariancie podstawowym od 3,4 mln zł do 5,0 mln zł, a w wariancie maksymalnym od 13,2 mln zł do 20,3 mln zł. W analizie wpływu na budżet oszacowano nieznaczne zmniejszenie wydatków NFZ, ale należy sobie zdawać sprawę z faktu, że rzeczywisty wpływ na budżet zależy będzie od dynamiki rynku insulin, która pozostaje niepewna. W przypadku, gdy lek Abasaglar będzie w większym stopniu stosowany przez pacjentów stosujących obecnie tańsze NPH, wydatki płatnika mogą wzrosnąć.

Należy również mieć na uwadze, że lek Abasaglar znajduje się na liście leków wydawanych bezpłatnie osobom po 75 r.ż. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych może spowodować zwiększenie liczby pacjentów otrzymujących ten lek bezpłatnie, co wiązałoby się z dodatkowym obciążeniem budżetu NFZ.

Należy podkreślić, że zdaniem Prezesa dalsza refundacja leku Abasaglar na obecnych warunkach jest w pełni zasadna.

Przedmiot wniosku

Zlecenia Ministra Zdrowia dotyczą wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml, kod EAN 5909991201982, dla którego wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości: []

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 insulin*. Podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi wynikający z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się brakiem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania. Charakteryzuje się wieloletnim podwyższonym poziomem glukozy we krwi przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby. Podwyższone stężenie glukozy zwiększa ryzyko późniejszego wystąpienia powikłań.

Chorobowość na cukrzycę 2 typu w Polsce waha się na poziomie 1,6-4,7%, przy czym znane są doniesienia o wyższej chorobowości w populacjach miejskich. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) średnio chorobowość wynosi 3,5%, a zapadalność ok. 200/100 000 osób rocznie. Wiek zachorowania na cukrzycę typu 2 jest ogół wyższy niż 30 r.ż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność w Polsce

wynosi ok. 15/100 000 osób (>75 r.ż. zwiększa się do powyżej 120/100 000). 70% zgonów jest spowodowana powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę aktywność fizyczną. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji. Zgodnie z opinią ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej leczenie insuliną pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczyna się zazwyczaj od trzeciego etapu leczenia, po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (stosowanymi w monoterapii lub terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej). Insulinę bazową (NPH lub LAA) stosuje się zazwyczaj w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub dodatkowo z insulinami bolusowymi (krótkodziałającymi, stosowanymi okołoposiłkowo).

Obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są doustne leki przeciwcukrzycowe (akarboza, gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, metformina), insuliny o pośrednim czasie działania (NPH), insuliny krótkodziałające (ludzkie i analogowe), mieszanki insulin ludzkich i analogowych oraz glukagon, który stosowany jest w leczeniu ciężkiej hipoglikemii.

Przyjęte w analizie komparatory:

- w III linii leczenia: insulina NPH stosowana w skojarzeniu z OAD lub mieszanki insulinowe, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD;
- w IV linii leczenia: insulina NPH w skojarzeniu z OAD i insulinami bolusowymi lub mieszanki insulinowe;

są zgodne z wytycznymi oraz aktualnym wykazem leków refundowanych. Komparatorami nie są uwzględnione w analizie wnioskodawcy schematy bazujące na insulinie detemir (ID), tj. ID+ OAD w III linii i ID+OAD+bolus w IV linii, ze względu na jej ograniczenia refundacyjne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Podstawowe działanie insuliny, 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 glargine (IG – ang. *Insulina glargine*) jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH, ale rozpuszczalnym w kwaśnym (pH 4) roztworze leku Abasaglar. Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane są w sposób ciągły małe ilości insuliny galargine. Umożliwia to utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

Zarejestrowanym wskazaniem leku Abasaglar jest leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i starszych. Insulina Abasaglar jest obecnie refundowana w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia, w cukrzycy o znanej przyczynie oraz w ograniczonym wskazaniu cukrzycy typu 2, tj. u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego na całą cukrzycę typu 2. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem refundacyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) 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.

Wykonana na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą analiza kliniczna została przeprowadzona dla 6 różnych porównań: IG+OAD vs NPH+OAD, IG+OAD vs MIX, IG+OAD vs MIX+OAD, IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus, IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD, i IG+bolus±OAD vs MIX+OAD). Odstąpiono od porównania ze schematami zawierającymi insulinę detemir, gdyż w obecnie refundowanym wskazaniu nie stanowi ona komparatora dla wnioskowanej technologii.

Przedstawione poniżej wyniki bazują na metaanalizach danych z 33 randomizowanych badań klinicznych, które wymieniono poniżej:

IG+OAD vs NPH+OAD: Arakaki 2014 ($N_{int.}=168$, $N_{kom.}=171$, okres obs. 2+24 tyg.), Eliaschewitz 2006 ($N_{int.}=231$, $N_{kom.}=250$, okres obs. 4+24,), Esposito 2008 ($N_{int.}=55$, $N_{kom.}=55$, okres obs. 4+36 tyg.), Forst 2010 ($N_{int.}=14$, $N_{kom.}=14$, okres obs. 12 tyg.), Fritsche 2003 ($N_{int.}=227$, $N_{kom.}=232$, okres obs. 4+24), Hermanns 2015 ($N_{int.}=175$, $N_{kom.}=164$, okres obs. 24 tyg.), Home 2015 ($N_{int.}=352$, $N_{kom.}=349$, okres obs. 2+31+1 tyg.), Hsia 2011 ($N_{int.}=25$, $N_{kom.}=30$, okres obs. 2+24 tyg.), Yki-Järvinen 2006 ($N_{int.}=61$, $N_{kom.}=49$, okres obs. 4+36), Massi Benedetti 2003 ($N_{int.}=289$, $N_{kom.}=281$, okres obs. 4+52), Oikonomu 2014 ($N_{int.}=20$, $N_{kom.}=22$, okres obs. 16 tyg.), Riddle 2003 ($N_{int.}=367$, $N_{kom.}=389$, okres obs. 4+24 tyg.), Strojek 2010 ($N_{int.}=229$, $N_{kom.}=229$, okres obs. 24 tyg.);

Jakość powyższych badań została oceniona od 2 do 4 pkt. w skali Jadada.

IG+OAD±BOLUS vs NPH+OAD±BOLUS: Rosenstock 2009 ($N_{int.}=131$, $N_{kom.}=254$, okres obs. 26 tyg., 3/5 pkt. w skali Jadada);

IG+BOLUS±OAD vs NPH+BOLUS±OAD: Koivisto 2011 ($N_{int.}=187$, $N_{kom.}=187$, okres obs. 24 tyg., 2/5 pkt. w skali Jadada), Rosenstock 2001 ($N_{int.}=259$, $N_{kom.}=259$, okres obs. 29-32 tyg., 2/5 pkt. w skali Jadada);

IG+OAD vs MIX: Al-Shaikh 2006 ($N_{int.}=111$, $N_{kom.}=110$, okres obs. 24 tyg.), Janka 2005 ($N_{int.}=177$, $N_{kom.}=187$, okres obs. 1-4+24 tyg.), Schiel 2007 ($N_{int.}=17$, $N_{kom.}=17$, okres obs. 4+16 tyg.);

Jakość powyższych badań została oceniona od 1 do 3 pkt. w skali Jadada.

IG+OAD vs MIX+OAD: DURABLE 1 ($N_{int.}=1046$, $N_{kom.}=1045$, okres obs. 30 miesięcy), Kann 2006 ($N_{int.}=127$, $N_{kom.}=128$, okres obs. 2+26 tyg.), Robbins 2007 ($N_{int.}=158$, $N_{kom.}=157$, okres obs. 4-8 +24 tyg.), Strojek 2009 ($N_{int.}=238$, $N_{kom.}=231$, okres obs. 4+26 tyg.), Raskin 2005 ($N_{int.}=116$, $N_{kom.}=117$, okres obs. 4+28 tyg.);

Jakość powyższych badań została oceniona od 1 do 3 pkt. w skali Jadada.

IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD: DURABLE 2 ($N_{int.}=370$, $N_{kom.}=374$, okres obs. 24 tyg.), Bowering 2012 ($N_{int.}=212$, $N_{kom.}=211$, okres obs. 48 tyg.), GINGER ($N_{int.}=153$, $N_{kom.}=157$, okres obs. 8+52 tyg.), Giugliano 2014 ($N_{int.}=173$, $N_{kom.}=171$, okres obs. 2+48 tyg.), Jain 2010 ($N_{int.}=195$, $N_{kom.}=188$, okres obs. 36 tyg.), Rosenstock 2008 ($N_{int.}=187$, $N_{kom.}=187$, okres obs. 24 tyg.), Tinahones 2014 ($N_{int.}=242$, $N_{kom.}=236$, okres obs. 24 tyg.), Riddle 2013 ($N_{int.}=194$, $N_{kom.}=194$, okres obs. 4+60 tyg.), Vora 2015 ($N_{int.}=252$, $N_{kom.}=252$, okres obs. 2+24 tyg.).

Jakość powyższych badań została oceniona od 2 do 3 pkt. w skali Jadada.

Analiza skuteczności

IG + OAD vs NPH + OAD

Wyniki metaanalizy wykazały, że IG + OAD w porównaniu z NPH + OAD prowadzi do istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- większej redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c} – ang. *glycated hemoglobin*) w okresie obserwacji 12-36 tygodni: MD (różnica średnich, ang. *mean difference*) = -0,07 [95% CI: -0,14; -0,005];

- większego odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$\leq 7\%$] bez hipoglikemii nocnych: OR (iloraz szans, ang. *odds ratio*)= 1,36 [95% CI: 1,12; 1,66];
- mniejszego poziomu glikemii na czczo: WMD (średnia ważona różnic, ang. *weighted mean difference*) = -0,14 mmol/l [95% CI: -0,24; -0,04];
- docelowego poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG) $\leq 6,5$ [mmol/l] przy braku hipoglikemii nocnej: OR = 1,44 [95% CI: 1,05; 1,97];
- docelowego poziomu FPG lub FBG (glikemia na czczo) ogółem [%]: OR=1,19 [95% CI: 1,00; 1,43];
- mniejszej częstości epizodów hipoglikemii objawowych [pacjent/rok]: MD=-0,41 [95% CI: -0,65; -0,16];
- mniejszej częstości epizodów hipoglikemii nocnych [pacjent/rok]: MD = -1,93 [95% CI: -3,16; -0,69];
- niższego odsetka pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnej (w 52-tyg. okresie obserwacji: OR = 0,44 [95% CI: 0,28; 0,69];
- większej końcowej dawce dobowej insuliny w grupie IG: MD = 2,81 IU [95% CI: 1,51; 4,14];
- większy przyrost masy ciała [%]: WMD = 0,28 [95% CI: 0,04; 0,51].

Wszystkie wyniki, poza wynikami dotyczącymi dawki dobowej i przyrostu ciała, wskazują na korzyść schematu IG+OAD. Należy podkreślić, że dla wielu punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, m.in. dla redukcji poziomu HbA_{1c} w okresie obserwacji 52 tyg., odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$\leq 7\%$], uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$\leq 7\%$] bez hipoglikemii ogółem, uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$\leq 7\%$] bez hipoglikemii objawowej, odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$< 6,5\%$], odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$\leq 7,5\%$], redukcji poziomu FBG, docelowego poziomu FBG, hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii ciężkiej, hipoglikemii nocnej objawowej oraz jakości życia.

IG + OAD vs MIX

IG + OAD w porównaniu z MIX prowadzi do istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} $\leq 7\%$: OR=2,05 [95% CI: 1,07; 3,93];
- odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} $\leq 7\%$ bez hipoglikemii nocnych: OR=2,13 [95% CI: 1,38; 3,29];
- większej redukcji poziomu glikemii na czczo: MD = -0,87 mmol/l [95% CI: 1,21; 0,53];
- większy odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja FBG $\leq 5,5$ [mmol/l]: OR=2,84 [95% CI: 1,92; 4,21];
- mniejszej liczby epizodów (pacjent/rok) hipoglikemii ogółem: MD = -5,80 [95% CI: -8,72; -2,88];
- mniejszej liczby epizodów (pacjent/rok) hipoglikemii objawowej: MD = -3,11 [95% CI: -4,95; -1,27];
- mniejszej liczby epizodów (pacjent/rok) hipoglikemii nocnej: MD = -0,53 [95% CI: -1,05; -0,01].

Powyższe wyniki wskazują na korzyść schematu IG+OAD. Należy podkreślić, że dla wielu punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, m.in. dla ryzyka hipoglikemii ogółem, częstości hipoglikemii ciężkiej, przyrostu masy ciała i wielkości końcowej dawki insuliny oraz satysfakcji z leczenia.

IG + OAD vs MIX + OAD

IG + OAD w porównaniu z MIX+OAD prowadzi do istotnych statystycznie różnic na korzyść ocenianej technologii w zakresie:

- większego prawdopodobieństwa uzyskania docelowego poziomu glikemii na czczo: OR=3,25 [95% CI: 1,76; 6,00];
- mniejsza wartość końcowa poziomu FBG [mmol/l]: MD = -1,60 [95% CI: -1,98; -1,22];
- mniejsza liczba epizodów (pacjent/rok) hipoglikemii ogółem: WMD=-4,89 [95% CI: -7,41; -2,36];
- mniejsza liczba epizodów (pacjent/rok) hipoglikemii objawowych: WMD=-5,58 [95% CI: -8,17; -3,00];
- mniejszy przyrost masy ciała: MD=-1,27 kg [95% CI: -1,56; -0,97];
- niższą końcową dawkę dobową insuliny: MD=-0,08 IU/kg [95% CI: -0,14; -0,03].

Jednocześnie stosowanie schematu zawierającego IG wiąże się z niekorzystną, statystycznie istotną różnicą w zakresie:

- mniejszej % redukcji średniego poziomu HbA_{1c}: 95% CI: MD=0,27 [0,12; 0,42];
- niższego odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [≤7%]: OR=0,64 [95% CI: 0,46; 0,89].

Dla wielu punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, m.in. dla ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii ciężkiej i hipoglikemii nocnej i redukcji poziomu glikemii na czczo.

IG + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD

Istotny statystycznie wynik, który wskazuje na korzyść stosowania schematu opartego na IG zaobserwowano jedynie w zakresie mniejszego ryzyka wystąpienia hipoglikemii nocnych:

- OR = 0,68 [95% CI: 0,51; 0,91].

Dla większości punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, m.in. dla ryzyka i częstości hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii ciężkiej, częstości występowania hipoglikemii nocnej, redukcji poziomu HbA_{1c}, docelowego poziomu HbA_{1c} (≤7%), redukcji poziomu glikemii na czczo i przyrostu masy ciała.

IG + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus

Schemat bazujący na IG w porównaniu ze schematem bazującym na NPH w długoletnim horyzoncie czasowym prowadzi do istotnych statystycznie różnic na korzyść schematu bazującego na IG w zakresie:

- niższego zapotrzebowania na dawkę insuliny bazalnej: MD=-10,47 IU [95% CI: -15,84; -5,10];
- mniejszego % przyrostu masy ciała: MD=-1,10 [95% CI: -2,202; -0,002].

Jednocześnie stosowanie schematu zawierającego IG wiąże się z niekorzystną, statystycznie istotną różnicą w zakresie istotnego parametru, jakim jest:

- procentowa redukcja poziomu HbA_{1c}: MD =0,21 [95% CI: 0,20; 0,22].

Dla wielu punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, m.in. dla ryzyka hipoglikemii objawowej, redukcji FPG, ryzyka oraz częstości hipoglikemii objawowej i hipoglikemii nocnej.

IG + bolus ± OAD vs MIX ± OAD

IG + bolus ± OAD w porównaniu z MIX ± OAD prowadzi do istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- mniejszej liczby epizodów hipoglikemii ogółem [pacjent/rok]: WMD = 3,09 [95% CI: 0,24; 5,95];

- zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$\leq 7,0\%$] bez hipoglikemii: OR = 1,89 [95% CI: 1,03; 2,74];
- zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA_{1c} [$\leq 6,5\%$]; OR = 1,34 [95% CI: 1,02; 1,75];
- zmiana poziomu FPG w okresie obserwacji 52-60 tyg.: WMD = -1,09 [95% CI: -1,57; -0,62];
- zmniejszeniu odsetka pacjentów z hipoglikemią nocną w okresie 48-52 tyg.: OR=0,71 [95% CI: 0,51; 0,99];
- zmniejszenia całkowitej dobowej dawki insuliny: MD = -4,90 [95% CI: -8,64; -1,34];
- wyższej ogólnej satysfakcji z leczenia mierzoną kwestionariuszem DTSQc (ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*): MD=3,16 [95% CI: 1,51; 4,82].

Dla wielu punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic, m.in. dla ryzyka hipoglikemii ogółem, ryzyka i częstości hipoglikemii objawowej, hipoglikemii ciężkiej, hipoglikemii nocnej, redukcji poziomu HbA_{1c}, docelowego poziomu HbA_{1c} ($\leq 7\%$), docelowego poziomu glikemii na czczo oraz przyrostu masy ciała.

Analiza bezpieczeństwa

Dla większości porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją, a komparatorem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Istotną statystycznie różnicę w zakresie bezpieczeństwa wykazano jedynie dla schematu IG+OAD względem MIX+OAD. Wykazano następujące różnice na korzyść ocenianej interwencji:

- niższe ryzyko działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania: RR=0,41 [95% CI: 0,22; 0,76];
- niższe ryzyko ciężkich działań niepożądanych: RR=0,71 [95% CI: 0,52; 0,82].

Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Według Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) Lantus, najczęściej występującym działaniem niepożądanym (zdarzającym się średnio częściej niż u co dziesiątego pacjenta) w leczeniu insuliną jest hipoglikemia, która może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Do działań występujących często (tj. zdarzających się częściej niż u co setnego pacjenta) należą: lipohyperotrofia i odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

Na stronach FDA (Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*) i EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*) odnaleziono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa leku, które dotyczyły możliwości zwiększenia ryzyka wystąpienia nowotworów u osób stosujących IG, ale później wskazano, że nie potwierdzono tego związku. Oprócz tego komunikat FDA z 2013 r. dotyczył dawko-zależnego wzrostu ryzyka retencji płynów, które może prowadzić do niewydolności serca u osób przyjmujących leki z grupy tiazolidinedionów, a w komunikacie z 2015 roku dodano informację o przeciwwskazaniach do stosowania IG podczas epizodów hipoglikemii oraz informację o zdarzeniach niepożądanych (hipokalemia). Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej interwencji na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- z uwagi na wysoce zindywidualizowany charakter postępowania terapeutycznego w cukrzycy typu 2, nawet w obrębie tych samych porównań, badania różniły się pomiędzy sobą w zakresie stosowania (ko)interwencji (różne OAD, mieszanki insulinowe, inne leki stosowane przy powikłaniach cukrzycy), przy czym nie zawsze podawano pełną informację w publikacjach.

Utrudniało to ocenę homogeniczności badań oraz identyfikację potencjalnych źródeł heterogeniczności badań;

- ze względu na zróżnicowanie włączonych badań, różnorodność uwzględnionych w analizie klinicznej porównań była znaczna. W badaniach wyznaczone były różne punkty końcowe, przy czym zdarzało się, że nawet te same punkty końcowe były odmiennie definiowane (np. w zakresie poziomu docelowego HbA1c, sposobu pomiaru hipoglikemii – ogółem lub na pacjenta/na rok) lub raportowane w odmiennych okresach. W konsekwencji dla niektórych punktów końcowych w niektórych porównaniach nie przeprowadzono metaanaliz (tylko jedno badanie uwzględniało dany pomiar) lub przeprowadzone metaanalizy uwzględniają nieliczne wyniki cząstkowe (2-3 badania). Zróżnicowanie sposobu pomiaru w poszczególnych badaniach utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej insuliny glargine.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- populacja pacjentów włączana do poszczególnych badań nie była jednorodna – w zależności od badania włączani byli pacjenci o różnym poziomie HbA1c oraz w różnym wieku;
- zdecydowana większość badań przeprowadzona była przy zastosowaniu leku Lantus, który jest lekiem referencyjnym dla insuliny glargine. Lek Abasaglar jest zarejestrowanym lekiem biopodobnym co oznacza, że nie wykazuje znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, ale należy zdawać sobie sprawę z nieidentyczności obu leków;
- dla wielu porównań wyniki metaanaliz nie osiągnęły istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań w wielu sytuacjach wskazywały na odmienny kierunek zależności co oznacza, że nawet pomimo włączenia dużej liczby badań obejmującej stosunkowo długie okresy obserwacji należy uznać, że przedstawione dowody na skuteczność IG są umiarkowanej jakości.

Propozycje instrumentów 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 (wyrażonej 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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 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.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności insuliny glargine (IG) w leczeniu cukrzycy typu 2. Produkt leczniczy Abasaglar w schemacie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+OAD) porównywano z:

- insuliną izofanową dodaną do OAD (NPH+OAD),
- mieszankami insulinowymi (MIX),
- mieszankami insulinowymi dodanymi do OAD (MIX+OAD).

Abasaglar w schemacie z insuliną posiłkową i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+bolus±OAD) porównywano z:

- insuliną izofanową dodaną do insuliny posiłkowej ±OAD,
- mieszankami insulinowymi (MIX) ±OAD.

Wszystkich powyższych porównań dokonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), w dożywotnym horyzoncie czasowym (górną granicą wieku: 100 lat), z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). W modelu uwzględniono koszty: insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych, monitorowania pacjentów, leczenia powikłań cukrzycy oraz koszty dodatkowe związane z insulinoterapią (testy paskowe do oznaczania stężenia glukozy we krwi, igły).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również porównania ze schematami zawierającymi insulinę detemir za pomocą analizy minimalizacji kosztów, ale ponieważ nie spełnia ona wymagań refundowanego komparatora odstąpiono od przedstawiania tych wyników w niniejszym dokumencie.

Wyniki dla leku Abasaglar w schemacie IG+OAD (III linia leczenia)

Wyniki CUA z perspektywy NFZ wskazują, że przy braku uwzględnienia RSS wartość ICUR wynosi:

- 48 971 zł/QALY dla porównania z NPH+OAD,
- 4 619 zł/QALY dla porównania z MIX,
- 10 446 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Wyniki CUA z perspektywy NFZ uwzględniające zaproponowany RSS wskazują na wartości ICUR:

- 17 968 zł/QALY dla porównania z NPH+OAD,
- dominację (niższy koszt i lepszy efekt) względem MIX,
- 7 263 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Wyniki CUA z perspektywy wspólnej wskazują, że przy braku uwzględnienia RSS wartość ICUR wynosi:

- 154 700 zł/QALY dla porównania z NPH+OAD,
- 20 069 zł/QALY dla porównania z MIX,
- 19 935 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Wyniki CUA z perspektywy wspólnej uwzględniające zaproponowany RSS wskazują na wartości ICUR:

- 123 697 zł/QALY dla porównania z NPH+OAD,
- 14 453 zł/QALY dla porównania z MIX,
- 16 751 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Wyniki dla leku Abasaglar w schemacie IG+bolus+OAD (IV linia leczenia)

Wyniki CUA z perspektywy NFZ wskazują, że przy braku uwzględnienia RSS wartość ICUR wynosi:

- 85 036 zł/QALY dla porównania z NPH+bolus+OAD,
- 12 151 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Wyniki CUA z perspektywy NFZ uwzględniające zaproponowany RSS wskazują na wartości ICUR:

- 62 668 zł/QALY dla porównania z NPH+bolus+OAD,
- 9 887 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Wyniki CUA z perspektywy wspólnej wskazują, że przy braku uwzględnienia RSS wartość ICUR wynosi:

- 235 137 zł/QALY dla porównania z NPH+bolus+OAD,
- 24 616 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Wyniki CUA z perspektywy wspólnej uwzględniające zaproponowany RSS wskazują na wartości ICUR:

- 212 769 zł/QALY dla porównania z NPH+bolus+OAD,
- 22 343 zł/QALY dla porównania z MIX+OAD.

Analiza progowa

Dla schematu IG+OAD w zależności od porównań, cena progowa leku Abasaglar wyliczona z perspektywy NFZ waha się od 381,28 zł do 1 073,78 zł przy braku uwzględnienia RSS [redacted]. Z perspektyw wspólnej wynosi od 274,96 zł do 1 088,38 zł przy braku uwzględnienia RSS [redacted]. Za wyjątkiem obliczonej z perspektywy wspólnej, nieuwzględniającej RSS ceny dla porównania z NPH+OAD, tj. 274,96 zł, wszystkie powyższe wartości przekraczają cenę wskazaną we wniosku.

Dla schematu IG+bolus+OAD w zależności od porównań, cena progowa leku Abasaglar wyliczona z perspektywy NFZ waha się od 330,39 zł do 851,00 zł przy braku uwzględnienia RSS [redacted]. Z perspektyw wspólnej wynosi od 234,64 zł do 866,40 zł przy braku uwzględnienia RSS [redacted]. Za wyjątkiem obliczonych z perspektywy wspólnej cen dla porównania z NPH+bolus+OAD, zarówno z jak i bez RSS, wszystkie powyższe wartości przekraczają cenę wnioskowaną.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona z perspektywy NFZ jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazała na szeroki zakres wartości ICUR terapii IG+OAD, z czego największy wpływ miało przyjęcie maksymalnej skuteczności komparatorów. Uwzględniając RSS dla porównania z MIX oraz MIX+OAD żaden z wyników nie przekroczył progu opłacalności, jedynie dla porównania z NPH+OAD osiągnięto wynik wskazujący na brak efektywności kosztowej, tj. 186 430 zł.

Analiza wrażliwości dla schematów zawierających insulinę posiłkową (bolus) największy wzrost wyników wykazała również dla wariantu, w którym przyjęto maksymalną skuteczność komparatora (przy uwzględnieniu RSS +276% dla porównania NPH+bolus+OAD i +86% dla porównania z MIX+OAD), a największy spadek dla wariantu testującego skrajne wartości użyteczności (odpowiednio: -74% i -78%).

Obliczenia własne Agencji

W związku z niejednoznacznymi dowodami na wyższą skuteczność IG w stosunku do komparatorów dokonano porównania kosztów w ramach analizy minimalizacji kosztów, którą przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki dla leku Abasaglar w schemacie IG+OAD (III linia leczenia)

Wyniki CMA wskazują, że przy braku uwzględnienia RSS koszt terapii lekiem Abasaglar jest:

- droższy o [redacted] od terapii NPH+OAD,
- tańszy o [redacted] od terapii MIX,
- tańszy o [redacted] od terapii MIX+OAD.

Wyniki CMA uwzględniające zaproponowany RSS wskazują, że koszt terapii lekiem Abasaglar jest:

- droższy o [] od terapii NPH+OAD,
- tańszy o [] od terapii MIX,
- tańszy o [] od terapii MIX+OAD.

Cena zbytu netto leku Abasaglar, dla której koszty porównywanych terapii są identyczne, wynosi 200,62 zł względem NPH, 287,66 zł względem MIX i 287,35 zł względem MIX+OAD. Wszystkie powyższe ceny są niższe od ceny wnioskowanej.

Wyniki dla leku Abasaglar w schemacie IG+bolus+OAD (IV linia leczenia)

Wyniki CMA wskazują, że przy braku uwzględnienia RSS koszt terapii lekiem Abasaglar jest:

- droższy o [] od terapii NPH+bolus+OAD,
- droższy o [] od terapii MIX+OAD.

Wyniki CMA uwzględniające zaproponowany RSS wskazują, że koszt terapii lekiem Abasaglar jest:

- droższy o [] od terapii NPH+bolus+OAD,
- droższy o [] od terapii MIX+OAD.

Cena zbytu netto leku Abasaglar, dla której koszty porównywanych terapii są identyczne, wynosi 180,28 zł dla porównania z NPH+bolus+OAD lub 209,04 zł dla porównania z MIX+OAD. Obie powyższe ceny są niższe od ceny wnioskowanej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Niespójność prezentowanego podejścia do stosowania terapii MIX na 3 i 4 etapie cukrzycy. W analizie klinicznej zaprezentowano podejście, iż zgodnie z wytycznymi klinicznymi terapia ta może być stosowana na 3 etapie cukrzycy, natomiast w modelu ekonomicznym interwencja jak i komparator w porównaniu IG+OAD vs. MIX i vs. MIX+OAD stosowane są jedynie na 4 etapie cukrzycy.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Niepewność wyników analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z niewielkiej ilości dowodów świadczących o wyższej skuteczności IG względem komparatorów oraz ich umiarkowanej jakości. Wniosek ten wynika również z analizy rekomendacji klinicznych, które upatrują przewagi IG nad komparatorami wynikającej głównie z wygody jej stosowania przez pacjentów.
- W celu obliczenia wyników ekstrapolowano na horyzont dożywności dane pochodzące z krótkookresowych badań, co może nie mieć pokrycia w rzeczywistości. Ponadto w analizie wrażliwości nie przetestowano przyjęcia horyzontu czasowego, który byłby tożsamy z okresem obserwacji w dostępnych badaniach.

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. 2015 poz. 345)

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 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.

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.

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych insuliny glargine (Abasaglar) w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy w 4-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2017-2020.

Oszacowano, że liczba pacjentów stosujących lek Abasaglar w scenariuszu istniejącym w kolejnych latach wyniesie odpowiednio: 8 775, 9 890, 10 799 i 11 609, a analogiczne wartości w scenariuszu nowym wyniosą 19 202, 23 793, 27 077 i 29 908. Powyższe dotyczy cukrzycy ogółem – zarówno wnioskowanego wskazania, jak i wskazań, w których Abasaglar jest obecnie refundowany.

Wyniki analizy podstawowej

Obliczono, że w wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka podjęcie decyzji o refundacji produktu leczniczego Abasaglar w pełnym wskazaniu cukrzycy typu 2 spowoduje, w kolejnych latach refundacji, zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o [redacted]

W wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego RSS podjęcie decyzji o refundacji leku Abasaglar we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach o 2,3 mln zł, 2,9 mln zł, 3,2 mln zł i 3,6 mln zł.

Wyniki analizy z perspektywy świadczeniobiorcy wskazują na znaczny wzrost wydatków pacjentów, wynoszący 3,4 mln zł, 4,2 mln zł, 4,7 mln zł oraz 5,0 mln zł w kolejnych latach od wprowadzenia refundacji.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, w których testowano alternatywne założenia dotyczące przyszłych udziałów leku Abasaglar w rynku leków cukrzycowych, wskazują na szeroki zakres wyników. Wariant minimalny uwzględniający RSS wskazuje na mniejsze wydatki NFZ o [redacted] w kolejnych latach, a bez uwzględnienia RSS większe o 1 459 tys. zł, 1 733 tys. zł, 1 588 tys. zł i 1 571 tys. zł w kolejnych latach horyzontu czasowego. Wariant maksymalny wskazuje na wydatki NFZ większe o [redacted] w kolejnych latach, a bez uwzględnienia RSS większe o 8 716 tys. zł, 8 578 tys. zł, 11 867 tys. zł i 13 458 tys. zł.

Scenariusz minimalny wskazuje wzrost wydatków pacjenta w kolejnych latach o 2,1 mln zł, 2,3 mln zł, 1,9 mln zł i 1,8 mln zł. Wyniki scenariusza maksymalnego wskazują na wzrost wydatków świadczeniobiorcy o 13,2 mln zł, 13,0 mln zł, 17,9 mln zł i 20,3 mln zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych porównano miesięczne koszty terapii pacjenta różnymi insulinami. Miesięczny koszt terapii dla pacjenta wynosi o [] więcej w przypadku pacjentów, którzy będą leczeni lekiem Abasaglar niż insulinami z grupy NPH lub mieszankami insulin ludzkich (MIX h) oraz o [] więcej niż w przypadku pacjentów leczonym insulinami z grupy mieszanek insulin analogowych.

Miesięczny koszt terapii lekiem Abasaglar jest tańszy dla pacjenta o [] od miesięcznej terapii insuliną Lantus (insulina glargine) i o [] tańszy od terapii insuliną Levemir (insulina detemir).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W analizie przyjęto, że rozszerzenie refundacji insuliny Abasaglar na całą cukrzycę typu 2 spowoduje, w największym stopniu, przejście udziałów w rynku od mieszanek insulin ludzkich (MIX h), ale biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne wydaje się, przejmowane będą udziały przede wszystkim insulin NPH i pozostałych insulin z grupy LAA. Biorąc pod uwagę fakt, że koszt NPH jest niższy od kosztu mieszanek insulinowych, rzeczywisty koszt może być wyższy. Z drugiej strony, częstsza zamiana innych, droższych LAA może generować mniejsze koszty płatnika.
- Przyjęto, 75-procentową wartość redukcji odsetka pacjentów noworozpoczynających terapię insuliną Lantus lub Levemir na rzecz terapii Abasaglarem, ale nie uzasadniono przyjęcia tej wartości.

Na niepewność wyników analizy może mieć wpływ fakt, że lek Abasaglar znajduje się na liście leków wydawanych bezpłatnie osobom po 75 r.ż. co oznacza, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej technologii może zwiększyć liczbę pacjentów otrzymujących ten lek bezpłatnie, co wiązałoby się z dodatkowym obciążeniem płatnika publicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Z uwagi na zmniejszenie wydatków oszacowane w analizie wpływu na budżet w wariancie z RSS wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące wytyczne kliniczne dotyczące omawianego zagadnienia:

- *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne* (Polska, PTD 2016);
- *American Diabetes Association* (USA, ADA 2016);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (Wielka Brytania, NICE 2015);
- *Prescrire* (Francja, Prescrire 2015);
- *International Diabetes Federation / International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (międzynarodowe, IDF/ISPAD 2014);
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Szkocja, SIGN 2014);
- *International Diabetes Federation* (międzynarodowe, IDF 2012).

Rekomendacje PTD, podobnie jak rekomendacje zagraniczne, zalecają stosowanie insuliny bazowej (NPH lub LAA) po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD). Wszystkie rekomendacje wskazują, że insuliny z grupy LAA mają podobną skuteczność jak insuliny NPH. Ich przewaga związana jest ze zmniejszeniem ryzyka występowania epizodów hipoglikemii oraz z rzadszą iniekcją. W wytycznych ADA 2016 zwrócono uwagę na fakt, że pacjenci bez udokumentowanych epizodów hipoglikemii mogą być z powodzeniem leczeni tańszymi insulinami NPH.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące leku Abasaglar:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada, CADTH 2016);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (Walia, AWMSG 2015);
- *Haute Autorité de Santé* (Francja, HAS 2015);
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Australia, PBAC 2014).

Wszystkie powyższe rekomendacje odnosiły się pozytywnie do finansowania leku Abasaglar. Jako powód wskazywano podobne właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne oraz niższą cenę, w porównaniu do referencyjnego leku Lantus. Należy zaznaczyć, że rekomendacje te odnoszą się do sytuacji, w której referencyjny lek Lantus jest objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu, tj. do sytuacji odmiennej od obecnie ocenianej. W związku z tym warte przedstawienia są również stanowiska dotyczące innych referencyjnej insulin Lantus we wskazaniu cukrzyca typu 2.

Odnaleziono rekomendację kanadyjską rekomendację (CADTH 2006), w której nie zalecano refundacji leku Lantus z powodu zbyt wysokiej ceny. Odnaleziono inne, pozytywne rekomendacje dla leku Lantus, ale dotyczyły one zawężonego wskazania, m.in. do pacjentów którzy cierpią z powodu powracających epizodów hipoglikemii lub którzy mają problemy z samodzielny iniekcjami insuliny.

Według informacji przedstawionych we wniosku oceniany lek jest obecnie refundowany w 7 krajach (Bułgaria, Cypr, Czechy, Niemcy, Estonia, Słowacja, Węgry) spośród państw członkowskich UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym trzech o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*. W żadnym ze wskazanych krajów nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka. W komentarzu do opublikowanej analizy weryfikacyjnej Agencji zamieszczono informację, że powyższe informacje dotyczą wnioskowanego opakowania leku (EAN 5909991201982), a lek Abasaglar refundowany jest "prawie we wszystkich krajach UE i EFTA".

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.07.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1240.2016.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar, Insulinum glargine, 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml, EAN 5909991201982, 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 101/2016 z dnia 26 września 2016

roku w sprawie oceny leku Abasaglar (insulina glargine) kod EAN: 5909991201982, we wskazaniu: cukrzyca typu 2.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Abasaglar (insulina glargine) kod EAN: 5909991201982, we wskazaniu: cukrzyca typu 2
2. Raport nr: AOTM-OT-4350-13/2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2; Analiza weryfikacyjna, wrzesień 2016 r.
3. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2 [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, 2016.