



Rekomendacja nr 53/2017

z dnia 11 września 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
Victoza, liraglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2
wstrzykiwacze 3 ml, we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia
terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch
pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Refundacja
produktu byłaby kontynuowana u pacjentów, u których po 12
miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA1c o co
najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej
3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Victoza, liraglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml, EAN 5909990718207

w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Refundacja produktu byłaby kontynuowana u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza,



że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie.

We wnioskowanym wskazaniu refundacja produktu ma być kontynuowana wyłącznie u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii, nastąpi obniżenie hemoglobiny glikowanej HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii. Jednakże zgodnie z Rekomendacją Prezesa AOTMiT dla Victozy (nr 129/2013) oraz wytycznymi klinicznymi terapia tym lekiem powinna być kontynuowana u pacjentów, którzy po 6 miesiącach, a nie po 12 miesiącach, uzyskają odpowiedź na leczenie, przejawiającą się redukcją poziomu HbA1c przynajmniej o 1% oraz redukcją masy ciała przynajmniej o 3%. Warto także wspomnieć, że we wcześniejszym wnioskowanym wskazaniu dotyczącym Victozy, ocenianym w 2013 r., nie zamieszczono informacji o kontynuacji terapii.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono jedno badanie randomizowane dowodzące wyższości liraglutynu (LIR) względem insuliny glargine (GLA). W rezultacie oceny skuteczności stosowania LIR w porównaniu do GLA stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść LIR w porównaniu z GLA w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii (wartość końcowa hemoglobiny glikowanej HbA1c, odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$), masy ciała (zmiana masy ciała, zmiana wskaźnika masy ciała BMI, zmiana obwodu talii) i wpływu na układ sercowo-naczyniowy (zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego). Natomiast na niekorzyść wnioskowanej technologii może wskazywać istotne statystycznie zwiększenie częstości rytmu serca w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA. Należy podkreślić, że w analizie bezpieczeństwa nie wykazano przewagi ocenianej technologii nad GLA i placebo (PLC). Natomiast na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie profilu bezpieczeństwa przemawia istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (występujące z częstotliwością $>5\%$), a mianowicie: zdarzeń niepożądanych ogółem, nudności, wymiotów, biegunki, dyspepsji i bólu głowy w przypadku porównania LIR vs GLA oraz epizodów hipoglikemii (hipoglikemia łagodna) oraz nudności dla porównania LIR vs PLC. Mając powyższe na uwadze, korzyści ze stosowania LIR są związane z ewentualnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Należy jednak wskazać, że wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników jest ograniczone z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących liraglutyn z insuliną ludzką (NPH), interwencją możliwą do zastosowania w tej samej grupie chorych. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o założenie, że wyższość kliniczna liraglutynu nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH, aczkolwiek nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających tę tezę. Niniejsze założenie argumentowano wynikami oceny GLA vs NPH w cukrzycy typu 2 przedstawionymi w rekomendacji Prezesa Agencji nr 32/2013 z dn. 18.03.2013 r. Jednak warto zaznaczyć, że dokonana wówczas ocena także obarczona jest pewnymi ograniczeniami i adaptacja jej wyników w kontekście oceny LIR stanowi duże uproszczenie rzeczywistości i zwiększa niepewność wnioskowania. Ponadto we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie, jakość życia oraz punkty końcowe związane z przebiegiem choroby np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niezakończony zgonem i epizody hipoglikemii ciężkiej i nocnej. W badaniu LEAD-5, będącym podstawą wnioskowania

o skuteczności ocenianej technologii, jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, tj. surogatowy punkt końcowy.

Zasadne wydaje się zwrócić uwagę, iż w badaniu randomizowanym włączonym przez wnioskodawcę do analizy klinicznej oceniano skuteczność i bezpieczeństwo LIR w dawce wynoszącej 1,8 mg. Jednak zgodnie z danymi wnioskodawcy częściej stosowaną dawką jest 1,2 mg. Wyniki porównania LIR z GLA dla dawki 1,2 mg przeprowadzono poprzez ekstrapolację danych z serii badań LEAD. Należy zaznaczyć, że estymacja wyników dla dawki 1,2 mg liraglutynu stanowi poważne ograniczenie ich wiarygodności.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatorów tj. insuliny ludzkiej/izofanowej (NPH) oraz długodziałających analogów insuliny (LAA). Stosowanie LIR zarówno w miejsce NPH, jak i LAA jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS z punktu widzenia obu przyjętych perspektyw tj. perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Oceniając wpływ wnioskowanej technologii na budżet płatnika oszacowano, że proponowana przez wnioskodawcę cena produktu leczniczego może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Wzrost wydatków NFZ wyniesie w I roku refundacji: 51,4 mln zł bez RSS ([redacted] z RSS), zaś w II roku refundacji 99,3 mln zł bez RSS ([redacted] z RSS). Analogicznie, wyniki obliczeń dokonanych z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) również wskazują na wzrost rocznych wydatków budżetowych.

Dodatkowo, w ocenie Prezesa Agencji zaproponowany instrument podziału ryzyka nie spełni swojego zadania i zasadnym wydaje się jego pogłębienie zgodnie z uwagami przedstawionymi w dalszej części niniejszej rekomendacji.

W 7 spośród 13 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do produktu leczniczego Victoza. W pozytywnych rekomendacjach najczęściej wskazywano liraglutyd jako uzupełnienie schematu leczenia cukrzycy 2 typu w dwu- lub trójlekowej terapii skojarzonej zwykle na bazie metforminy. Jednakże odnaleziono także 6 rekomendacji negatywnych, w których nie zaleca się stosowania liraglutynu w monoterapii cukrzycy typu 2 u dorosłych w przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do stosowania metforminy. W niektórych negatywnych rekomendacjach zwraca się także uwagę na brak danych na efektywność kosztową lub na brak dowodów naukowych na skuteczność kliniczną liraglutynu.

W opinii polskiego eksperta klinicznego aktualnie najczęściej stosowaną technologią medyczną u pacjentów po niepowodzeniu terapii MET+SUL jest insulinoterapia, a inne alternatywne opcje terapeutyczne nie są refundowane.

Wobec powyższego zasadne wydaje się rozszerzenie panelu refundowanych opcji terapeutycznych dla grupy chorych obejmujących dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Victoza, liraglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml, EAN 5909990718207 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt. Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zgodnie z definicją Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017) cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (PTD 2017).

Cukrzyca typu 2 jest typem cukrzycy najczęściej występującym na świecie. Wyróżnia się dwie przyczyny cukrzycy typu 2. Jedną to upośledzenie wydzielania insuliny, na które mają wpływ różne czynniki genetyczne. Drugą to oporność na działanie insuliny (insulinooporność), która może być spowodowana zarówno przez czynniki genetyczne, jak i przez otyłość (Katra 2017).

Według oszacowań Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) średnia chorobowość wynosi 3,5%, a zapadalność ok. 200/100 000 osób/rok. Zachorowania na cukrzycę typu 2 występują na ogół w wieku >30 r.ż. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż., a później ulega zmniejszeniu. W Polsce chorobowość na cukrzycę 2 typu waha się na poziomie 1,6-4,7%, a umieralność wynosi ok. 15/100 000 osób (w wieku >75 r.ż. zwiększa się do >120). Powikłania sercowo-naczyniowe są przyczyną 70% zgonów wśród osób z cukrzycą 2 typu.

Według danych NFZ występowanie cukrzycy insulinozależnej (rozpoznanie ICD-10 E11) u osób w wieku powyżej 18. r. ż. odnotowano u: 1 899 994 pacjentów w 2015 r., 1 956 594 pacjentów w 2016 r. oraz 1 648 867 pacjentów w pierwszej połowie 2017 r., co wskazuje na tenencję wzrostową. Jednoczesne występowanie otyłości (rozpoznanie ICD-10 E66) odnotowano w ww. latach odpowiednio u 34 811, 38 277 oraz 30 127 chorych. Należy zwrócić uwagę, że populacja ze współistniejącymi rozpoznaniem ICD-10: E66 i E11 jest populacją szerszą niż wnioskowana. Rozpoznanie E11 – cukrzyca insulinozależna jest rozpoznaniem szerszym niż wnioskowana cukrzyca typu 2, a rozpoznanie E66 – otyłość według klasyfikacji WHO dotyczy pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m², podczas gdy wnioskowana populacja to pacjenci z BMI ≥ 35 kg/m². Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż., z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66:

- przyjmujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0 (metformina i pochodne sulfonilomocznika) wyniosła w kolejnych latach odpowiednio 10 505, 12 897, 11 842 osób,
- przyjmujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1 tj. hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny) ludzkich wyniosła w kolejnych latach 5 204, 6 231, 5 238 osób,
- przyjmujących leki z grupy limitowej 14.3 tj. hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny wyniosła w kolejnych latach 1 081, 1 745, 1 841 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017) umiejscawiają analogi GLP-1 (w tym, m.in. liraglutyd będący przedmiotem wniosku refundacyjnego) w II i III linii leczenia cukrzycy typu 2. Zgodnie z zaleceniami PTD w III linii leczenia cukrzycy typu 2 może być stosowana także insulina bazowa (insulina ludzka NPH oraz analogi długodziałające – insulina glargine i insulina detemir). Zarówno insulina NPH, jak i insuliny długodziałające znajdują się na liście leków refundowanych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), obecnie w Polsce, w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych są substancje z następujących grup limitowych:

- 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich;
- 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin;
- 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika;
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon.

Z danych uzyskanych od NFZ za 2016 r. wynika, iż wśród osób z cukrzycą oraz otyłością (rozpoznanie wg ICD-10 E11 i E66) stosowane są leki z grupy 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich (NPH) oraz leki z grupy 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin (LAA). Insuliny NPH i LAA stosowało łącznie 7 976 pacjentów, przy czym udział poszczególnych grup leków wynosił odpowiednio 78% w przypadku NPH oraz 22% dla LAA. Warto także mieć na uwadze, że od stycznia 2017 do refundacji trafił produkt leczniczy Toujevo (insulina glargine) należący do grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin, aczkolwiek posiada on niewielki procent udziału w rynku.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) we wnioskowanym wskazaniu, w III linii liczenia cukrzyca typu 2, wskazał insulinę NPH oraz insulinę glargine (z grupy LAA).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Victoza zawiera substancję czynną liraglutyd. Liraglutyd to analog glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon-like peptide 1, GLP-1). Wykazuje on 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogenny hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Victoza jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii w:

- monoterapii – u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, w przypadku gdy stosowanie tylko diety i wysiłku fizycznego nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- terapii skojarzonej – w skojarzonym leczeniu z doustnymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi i (lub) z insuliną bazową, w przypadku, gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Wskazanie zaproponowane we wniosku refundacyjnym, tj. dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego.

Dodatkowo refundacja produktu ma być kontynuowana wyłącznie u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii, nastąpi obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii.

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.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej liraglutytu (LIR) w leczeniu cukrzycy typu 2 przeprowadzono w oparciu o pierwotne badanie kliniczne porównujące liraglutyd z placebo (PLC) i insuliną glargine (GLA), w skojarzeniu z metforminą (MET) i glipepirydem:

- Russell-Jones 2009 o akronimie LEAD-5:
 - typ badania: wielośrodkowe (107 ośrodków w 17 krajach), prospektywne, randomizowane, III fazy, równoległe, zaślepienie (LIR vs. PLC), bez zaślepienia (LIR vs GLA),
 - hipoteza: superiority (LIR vs. PLC), non-inferiority (LIR vs GLA),
 - populacja: liczba pacjentów: n=581, w tym grupa LIR (n=232, populacja docelowa n=42), grupa GLA (n=234, populacja docelowa n=43, grupa PLC (n=115),
 - interwencje (raz dziennie): LIR 1,8 mg, GLA średnio 24 IU, PLC,
 - okres obserwacji: 26 tygodni,
 - ocena ryzyka błędów wg Cochrane:
 - ryzyko niskie: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie,
 - ryzyko wysokie: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono także randomizowane badanie EAGLE porównujące liraglutyd z insuliną glargine. Pacjenci byli włączeni do badania po nieskuteczności MET w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (SUL), lekami z grupy DPP-4 lub glinidami. W ww. badaniu nie zamieszczono osobnych wyników dla pacjentów stosujących MET i SUL. Ze względu na fakt, iż populacja pacjentów włączonych do badania EAGLE nie jest zgodna z ocenianym wnioskowanym wskazaniem odstąpiono od opisu ww. badania.

Ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa liraglutytu przeprowadzono na podstawie wyników 8 badań obserwacyjnych, o niższej wiarygodności:

- INITIATOR badanie pilotażowe, badanie pełne Wei 2017:
 - wielośrodkowe (USA), retrospektywne, obserwacyjne, prowadzone z grupą kontrolną,
 - liczba dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 otrzymujących ≥ 1 doustny lek przeciw cukrzycowy (ang. oral anti-diabetic drugs, OAD) 6 mies. przed włączeniem do badania i rozpoczynających leczenie LIR lub GLA w badaniu pilotażowym n=2 570, w badaniu pełnym n=4 490,
 - okres obserwacji - w badaniu pilotażowym 9 mies. lub 12 mies., w badaniu pełnym 12 mies.,
 - ocena klinicznych i ekonomicznych efektów leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię iniekcyjną (LIR lub GLA) w praktyce klinicznej;
 - ocena jakości badania według skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) – 6/9 pkt,

- Wangnoo 2017:
 - wieloośrodkowe (Indie), prospektywne, bez grupy kontrolnej,
 - n=1 416 pacjentów w wieku ≥ 18 z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali wcześniej leki przeciwcukrzycowe, w tym także preparaty z grupy GLP-1,
 - okres obserwacji - 13 tyg. i 26 tyg.,
 - ocena bezpieczeństwa i skuteczności liraglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 w warunkach praktyki klinicznej,
 - ocena jakości badania według skali NICE – 5/8 pkt,
- EVIDENCE 2017, 2015:
 - wieloośrodkowe (Francja), prospektywne, bez grupy kontrolnej,
 - liczba dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2, którzy niedawno rozpoczęli (≤ 1 tydz.) lub rozpoczynają (przepisanie leku podczas 1. wizyty) terapię LIR n=3 152,
 - okres obserwacji - 2 lata,
 - w 2015 porównanie oceny skuteczności LIR w populacji francuskiej ze skutecznością LIR w badaniach RCT, w 2017 r. porównanie oceny skuteczności LIR w populacji pacjentów leczonych u lekarzy POZ i lekarzy specjalistów;
 - ocena jakości badania EVIDENCE 2015 według skali NICE – 6/8 pkt,
- Mezquita-Raya 2015:
 - wieloośrodkowe (Hiszpania), retrospektywne, bez grupy kontrolnej,
 - liczba dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 leczonych LIR n=740,
 - okres obserwacji - 3-6 mies.,
 - ocena skuteczności LIR w rzeczywistej praktyce klinicznej;
 - ocena jakości badania według skali NICE – 6/8 pkt,
- Thong 2015:
 - wieloośrodkowe (Wielka Brytania), retrospektywne, bez grupy kontrolnej,
 - liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych LIR n=4 442,
 - okres obserwacji - ≥ 13 tyg.,
 - analiza czynników wpływających na występowanie działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (ang. gastrointestinal side effects GISE) u pacjentów leczonych LIR w rzeczywistej praktyce klinicznej,
 - ocena jakości badania według skali NICE – 5/8 pkt,
- Chitnis 2014:
 - wieloośrodkowe (USA), retrospektywne, bez grupy kontrolnej,
 - liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych LIR i nieleczonych insuliną i lekami z grupy GLP-1 przed przepisaniem pierwszej dawki LIR n=3 005,
 - okres obserwacji - 6 mies.,
 - ocena skuteczności LIR w zależności od BMI pacjenta w rzeczywistej praktyce klinicznej,

- ocena jakości badania według skali NICE – 6/8 pkt,
- Heymann 2014:
 - wieloośrodkowe (Izrael), retrospektywne, bez grupy kontrolnej,
 - liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych LIR ≥ 6 mies. n=933,
 - okres obserwacji - 6 mies.,
 - analiza wpływu stosowania LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2 w praktyce klinicznej;
 - ocena jakości badania według skali NICE – 6/8 pkt,
- Ryder 2013:
 - wieloośrodkowe (Wielka Brytania), retrospektywne, bez grupy kontrolnej,
 - liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych LIR n=6 010,
 - brak danych nt. okresu obserwacji,
 - ocena wpływu stosowania LIR na występowanie zapalenia trzustki w rzeczywistej praktyce lekarskiej;
 - ocena jakości badania według skali NICE – 3/8 pkt.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania Buysman 2015. Celem niniejszego badania była ocena wpływu przestrzegania sposobu stosowania LIR i ciągłości przyjmowania tego leku. Zadaniem analityków Agencji ww. badanie nie wnosi dodatkowych i istotnych informacji w kontekście oceny skuteczności i bezpieczeństwa LIR.

Przedmiotem analizy klinicznej wnioskodawcy były także dodatkowe dowody naukowe, mianowicie badanie LEADER (oceniające LIR vs. PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących terapię standardową) oraz badanie Ostwal 2016 (oceniające skuteczność LIR na podstawie przeglądu literatury dotyczącego rzeczywistej praktyki klinicznej). Odstąpiono od szczegółowego omówienia wyników ww. badań z uwagi na fakt, iż badanie LEADER dotyczy innej niż wnioskowana populacji. Z kolei badanie Ostwal 2016 jest oparte na przeglądzie literatury dotyczącym oceny skuteczności liraglutylu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną liraglutylu oceniano na podstawie opublikowanych wyników badania randomizowanego LEAD-5, w tym dodatkowo dla subpopulacji docelowej wyodrębnionej na podstawie danych niepublikowanych (grupa LIR n=42 pacjentów, grupa GLA n=43 pacjentów). Oceniano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowy: zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c,
- pozostałe wybrane: zmiana poziomu glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose) FPG, zmiana poziomu glukozy po posiłku (ang. postprandial plasma glucose) PPG, zmiana masy ciała, zmiana obwodu talii, zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, częstość rytmu serca.

W wyniku porównania LIR vs GLA odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść LIR w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- kontrola glikemii:
 - zmienne ciągłe – średnia wartość końcowa HbA1c 7,0% (odchylenie standardowe SD=1,0) w grupie LIR vs 7,2% (SD=0,9) w grupie GLA. Różnica średnich MD=-0,2 95%CI (-0,37; -0,03),

- zmienne dychotomiczne – odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$ wyniósł 37% (85/230) w grupie LIR vs 24% (55/232) w grupie GLA. Prawdopodobieństwo wystąpienia wyników badań dotyczących poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c $\leq 6,5\%$ było większe o 56% w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA. Ryzyko względne (ang. risk ratio, RR) RR=1,56 95%CI (1,17; 2,07),
- masa ciała:
 - zmiana masy ciała – średnia zmiana masy ciała wyniosła -1,81kg (SD=5,0) w grupie LIR vs 1,62kg (SD=5,0) w grupie GLA. Różnica średnich MD=-3,43 95% CI (-4,34; -2,52),
 - zmiana wskaźnika masy ciała (ang. body mass index) BMI – średnia zmiana BMI wyniosła -0,64kg/m² (SD=1,37) w grupie LIR vs 0,06kg/m² (SD=1,50) w grupie GLA. Różnica średnich MD=-0,70 95% CI (-0,96; -0,44),
 - [REDACTED],
 - zmiana obwodu talii – średnia zmiana obwodu talii wyniosła -1,5cm w grupie LIR vs 0,89 w grupie GLA. Różnica średnich MD=-2,40 95% CI (-3,14; -1,65),

Dodatkowo w grupie GLA obserwowano wzrost ww. wskaźników.

- wpływ na układ sercowo naczyniowy:
 - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (ang. systolic blood pressure, SBP) – średnia zmiana SBP wyniosła -3,97mm Hg (SD=19,61) w grupie LIR vs 0,54mm Hg (SD=19,95) w grupie GLA. Różnica średnich MD=-4,51 95% CI (-8,12; -0,9)
 - [REDACTED].

Według PTD docelowa wartość ciśnienia tętniczego powinna wynosić <140/90 mm Hg. W badaniu LEAD-5 jednym z kryteriów wykluczenia było nadciśnienie ($\geq 180/100$ mmHg). W związku z tym, w grupie pacjentów z prawidłowym ciśnieniem spadek ciśnienia krwi niekoniecznie stanowi pożądaną zmianę, jednak na pewno jest to pożądana zmiana w grupie pacjentów z nadciśnieniem.

W wyniku porównania LIR vs GLA odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść LIR w odniesieniu do badanych punktów końcowych:

- wpływ na układ sercowo naczyniowy:
 - częstość rytmu serca – średnia częstość rytmu serca wyniosła 2,62 uderzenia/min w grupie LIR vs 0,08 uderzenia/min w grupie GLA. Różnica średnich MD=2,54 95% CI (1,10; 3,98).

Przyspieszenie akcji serca jest wskazywane wśród częstych działań niepożądanych w ChPL leku Victoza.

W wyniku porównania LIR vs GLA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do badanych punktów końcowych:

- kontrola glikemii:
 - zmiany ciągłe: zmiana HbA1c [%], [REDACTED], zmiana FPG [mmol/l], wartość końcowa FPG [mmol/l], zmiana PPG [mmol/l],
 - zmiany dychotomiczne: odsetek pacjentów z HbA1c < 7%, Odsetek pacjentów z FPG: 5-7,2 mmol/l,
- gospodarka lipidowa:

- cholesterol całkowity (ang. total cholesterol) TC [mg/dl], [REDACTED],
- lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein) LDL [mg/dl], [REDACTED],
- lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein) HDL [mg/dl], [REDACTED],
- trójglicerydy TG [mg/dl], [REDACTED].

Skuteczność praktyczna

Dodatkowo oceniano także skuteczność praktyczną liraglutylu w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie 6 odnalezionych badań o niższej wiarygodności:

- W badaniu INITIATOR w ciągu 12 miesięcznego okresu obserwacji odnotowano mniejszą redukcję HbA1c w grupie LIR vs GLA. Natomiast w grupie LIR obserwowano większą redukcję masy ciała oraz poziomu BMI w porównaniu z grupą GLA.
- W badaniu Chitnis 2014 oceniano skuteczność LIR u wszystkich pacjentów w zależności od BMI pacjenta po 6 miesiącach. Populację stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie stosowali insuliny. U pacjentów wystąpił statystycznie znaczący spadek stężenia HbA1c i masy ciała, niezależnie od wskaźnika BMI pacjentów.
- W badaniu Heymann 2014 badano skuteczność LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po 6 miesiącach zaobserwowano istotną statystycznie redukcję w porównaniu do wyników wyjściowych m.in. w zakresie HbA1c, masy ciała oraz BMI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności LIR w zależności od płci, masy ciała, wieku i czasu trwania cukrzycy.
- W badaniu Mezquita-Raya 2015 oceniano skuteczność LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po 3-6 miesiącach zaobserwowano istotną statystycznie redukcję HbA1c, masy ciała, BMI, SBP oraz DBP w stosunku do wartości wyjściowych. Obserwowano również istotną statystycznie redukcję cholesterolu i trójglicerydów.
- W badaniu Wangnoo 2017 oceniano skuteczność LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali wcześniej leki przeciw cukrzycowe, w tym także z grupy GLP-1. Punkty końcowe oceniano w okresie 13 i 26 tygodni. Istotnie statystycznie został zredukowany poziom HbA1c po 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej, a także istotnie statystycznie zmniejszyła się masa ciała pacjentów.
- W badaniu EVIDENCE 2015 badano skuteczność LIR. Po 2 latach obserwacji, ok. 30% pacjentów utrzymywało leczenie liraglutylem. Zaobserwowano istotnie statystyczną redukcję HbA1c, stężenie glukozy w osoczu na czczo, masy ciała i wskaźnika BMI w stosunku do wartości wyjściowych.

Dodatkowo w publikacji Ostwal 2016 wykazano, że LIR zmniejsza poziom HbA1c i masy ciała. Hipoglikemia występowała częściej, kiedy terapia LIR była prowadzona w połączeniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi. Wyniki te są zgodne z wynikami innych badań obserwacyjnych.

Bezpieczeństwo

Warto zaznaczyć, że wyniki badania LEAD-5 dotyczące bezpieczeństwa odnoszą się do populacji ogólnej badania. Nie przedstawiono wyników dla subpopulacji o BMI ≥ 35 kg/m². Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono porównując LIR z GLA i z PLC. Oceniano następujące punkty końcowe:

- epizody hipoglikemii, w tym hipoglikemia ciężka, hipoglikemia łagodna, hipoglikemia nocna,
- zdarzenia niepożądane (występujące z częstotliwością >5%) , w tym zdarzenia niepożądane – ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, nudności, wymioty, biegunka, dyspepsja, ból głowy, zapalenie nosogardła, utrata z badania ogółem, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu LAED-5 nie odnotowano zgonów.

W wyniku porównania LIR vs GLA oraz LIR vs PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic na korzyść ocenianej interwencji (LIR) w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych.

W wyniku porównania LIR vs GLA oraz LIR vs PLC odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji (LIR) w zakresie następujących ocenianych punktów końcowych:

LIR vs GLA

- zdarzenia niepożądane (występujące z częstotliwością >5%) , w tym:
 - zdarzenia niepożądane – ogółem - 151/230 (66%) w grupie LIR vs 127/232 (55%) w grupie GLA. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych – ogółem było o 20% większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR=1,2 95% CI (1,03; 1,39),
 - nudności - 32/230 (14%) w grupie LIR vs 3/232 (1%) w grupie GLA. Ryzyko wystąpienia nudności było ok. 10,8 razy większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR=10,76 95% CI (3,34; 34,64),
 - wymioty - 15/230 (7%) w grupie LIR vs 1/232 (0,4%) w grupie GLA. Ryzyko wystąpienia wymiotów było ok. 15 razy większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR=15,13 95% CI (2,02; 113,6),
 - biegunka - 23/230 (10%) w grupie LIR vs 3/232 (1%) w grupie GLA. Ryzyko wystąpienia biegunki było ok. 7,7 razy większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR=7,73 95% CI (2,35; 25,4),
 - dyspepsja - 15/230 (7%) w grupie LIR vs 4/232 (2%) w grupie GLA. Ryzyko wystąpienia dyspepsji było ok. 3,8 razy większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR=3,78 95% CI (1,27; 11,23),
 - ból głowy - 22/230 (10%) w grupie LIR vs 13/232 (6%) w grupie GLA. Ryzyko wystąpienia bólu głowy było o 71% większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR=1,71 95% CI (0,88; 3,31).

LIR vs PLC

- epizody hipoglikemii, w tym:
 - hipoglikemia łagodna - ryzyko wystąpienia hipoglikemii było o 64% większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR= 1,64 95% CI (1,04; 2,61),
- zdarzenia niepożądane (występujące z częstotliwością >5%) , w tym:
 - nudności - ryzyko wystąpienia nudności było ok. 4 razy większe w grupie LIR w porównaniu z grupą GLA, ryzyko względne RR= 3,97 95% CI (1,44; 10,94).

W wyniku porównania LIR vs GLA oraz LIR vs PLC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych:

LIR vs GLA

- epizody hipoglikemii, w tym hipoglikemia ciężka (odnotowano 5 przypadków), hipoglikemia łagodna i hipoglikemia nocna,

- zdarzenia niepożądane (występujące z częstotliwością >5%) , w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, ból głowy, zapalenie nosogardła, utrata z badania ogółem i utrata z powodu zdarzeń niepożądanych.

LIR vs PLC

- epizody hipoglikemii, w tym hipoglikemia ciężka i hipoglikemia nocna,
- zdarzenia niepożądane (występujące z częstotliwością >5%) , w tym zdarzenia niepożądane – ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, wymioty, biegunka, dyspepsja, ból głowy, zapalenie nosogardła, utrata z badania ogółem i utrata z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo oceniano także bezpieczeństwo praktyczne liraglutylu w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie 6 odnalezionych badań o niższej wiarygodności:

- W badaniu INITIATOR hipoglikemia była zgłaszana rzadziej w grupie LIR, a najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły układu pokarmowego.
- W badaniu Mezquita-Raya 2015 u 7 pacjentów stwierdzono istotne kliniczne zdarzenia niepożądane dotyczące układu pokarmowego, z czego 1 pacjent przerwał leczenie, a u 6 pacjentów zmniejszono dawkę leku. U ok. 8% pacjentów raportowano hipoglikemię, ale żaden przypadek nie był ciężką hipoglikemią.
- W badaniu Wangnoo 2017 na początku badania u 7,3% pacjentów raportowano epizody hipoglikemii, a na końcu u 0,7%.
- W badaniu EVIDENCE 2015 działania niepożądane dotyczyły głównie układu pokarmowego (ok. 11% pacjentów). Odsetek pacjentów, u których występowały epizody hipoglikemii wynosił 4,4%, a ciężkiej hipoglikemii wynosił 0,3%. W czasie trwania badania zmarło 17 osób, jednak badacze uznali związek zgonów z przyjmowaniem LIR za mało prawdopodobny. Wyjątek stanowił pacjent, który zmarł 4 miesiące po rozpoczęciu terapii LIR na raka trzustki oraz pacjent, który zmarł po 23 miesiącach od momentu włączenia do badania na wieloogniskowego raka wątroby.
- W badaniu Ryder 2013 oceniano wpływ stosowania LIR na występowanie zapalenia trzustki. W elektronicznej bazie pacjentów stosujących LIR. Znaleziono 4 pacjentów z zapaleniem trzustki. Jeden przypadek zapalenia trzustki mógł być związany z stosowaniem LIR.
- W badaniu Thong 2015 analizowano czynniki wpływające na występowanie działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunka, wymioty, bolesne skurcze brzucha, zaparcie, odbijanie się, refluks, wzdęcia i podobne symptomy). Wyniki tej analizy wskazywały, że czynnikami wpływającymi na częstsze występowanie ww. działań niepożądanych były: starszy wiek pacjentów, niższa masa ciała, zaburzenia czynności nerek, stosowanie insuliny lub brak stosowania metforminy.

Z kolei pierwszorzędowym celem badania LEADER było określenie różnicy w występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie LIR vs. PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących terapię standardową. Badano punkty końcowe dotyczące śmierci z powodu sercowo-naczyniowego, a także udaru i zawału serca nie zakończone śmiercią. Wyniki wskazały na niższe liczby opisywanych zdarzeń podczas terapii LIR.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono następujące komunikaty i dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania liraglutylu:

- EMA – Komunikat z dnia 26.03.2017 r. wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych, zwanych metapalazją kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1 i inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Ponadto zidentyfikowano 5 alertów bezpieczeństwa dla liraglutylu dotyczących: raka rdzeniastego tarczycy (z dnia 8.10. 2015 r.), zwężenia lub niedrożności przewodu pokarmowego (z dnia 7.02.2013 r. oraz z dnia 11.07.2013 r., dotyczy również eksenatydu), zapalenia pęcherzyka żółciowego i kamicy żółciowej (z dnia 7.11.2013 r., dotyczy również eksenatydu) oraz potencjalnego zwiększonego ryzyka wystąpienia błędu w leczeniu związanym z napełnionymi wcześniej wstrzykiwaczami i wkładami, co prowadzi do niewystarczającej kontroli cukrzycy (z dnia 9.06.2017 r., dotyczy również insuliny),
- FDA – Komunikat z dnia 14.03.2013 r. wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych, zwanych metapalazją kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1 i inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4),
- URPL – W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano informacji pochodzących z URPL, dotyczących bezpieczeństwa stosowania liraglutylu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Victoza odnotowano następujące działania niepożądane:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$): nudności oraz biegunka,
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, hipoglikemia, brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, przyspieszenie częstości akcji serca, wymioty, dyspepsja, ból w górnej części brzucha, zaparcie, zapalenie żołądka, nadmierna produkcja gazów jelitowych, wzdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, dolegliwości brzuszne, ból zęba, wysypka, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone stężenie lipazy, zwiększone stężenie amylazy,
- występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): odwodnienie, pokrzywka, świąd, zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, złe samopoczucie,
- występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): reakcje anafilaktyczne, niedrożność jelit,
- występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): zapalenie trzustki (w tym martwicze zapalenie trzustki).

Ponadto hipoglikemia występowała często, a podczas stosowania liraglutylu w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika – bardzo często. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonylomocznika. U pacjentów przyjmujących liraglutyl w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną bazową może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące:

- informacji, że liraglutylu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej,
- stosowania liraglutylu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I-II według NYHA (New York Heart Association); nie zaleca się podawania liraglutylu w tej grupie pacjentów ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu LIR,
- stosowania LIR u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit oraz gastroparezą cukrzycową, gdyż wiąże się ono z wystąpieniem przejściowych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki,
- ryzyka rozwoju ostrego zapalenia trzustki,

- działań niepożądanych związanych z tarczycą, w tym zwiększenia stężenia kalcytoniny we krwi, powiększenia tarczycy i nowotworu tarczycy,
- przedmiotowych i podmiotowych objawów odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrej niewydolności nerek.

Odnaleziono także zestawienie działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Victoza z uwzględnieniem całkowitej liczby poszczególnych przypadków według WHO:

- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe - 10 988,
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – 5 605,
- Badania – 5 511,
- Zaburzenia układu nerwowego – 2 705,
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 2 586,
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – 1 446,
- Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – 1 336,
- Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne – 1 321,
- Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej – 898,
- Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 734,
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych – 685,
- Zaburzenia psychiczne – 682,
- Zakażenia i zarażenia – 646,
- Zaburzenia serca – 493,
- Kwestie związane z produktem – 481,
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – 421,
- Zaburzenia naczyń – 354,
- Choroby oczu – 326,
- Zaburzenia układu immunologicznego – 223,
- Chirurgiczne i medyczne zabiegi – 203,
- Zaburzenia endokrynologiczne – 153,
- Zaburzenia układu rozrodczego i piersi – 148,
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego – 147,
- Zaburzenia ucha i błędnika – 93,
- Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego – 57,
- Funkcjonowanie społeczne – 38,
- Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne – 24.

Ograniczenia analizy

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

- podstawą analizy skuteczności klinicznej było badanie LEAD-5, które charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością dla porównania liraglutylu z insuliną glargine – ocena jakości została obniżona z powodu braku zaślepienia w ramieniu komparatora, gdyż mogło to mieć wpływ na wyniki próby klinicznej;
- w badaniu LEAD-5 pierwszorzędowy punkt końcowy jest punktem surogatowym (zmiana poziomu HbA1c). W badaniu tym nie analizowano istotnych klinicznie punktów końcowych tj. przeżycie, jakość życia oraz punkty końcowe związane z przebiegiem choroby tj. zgon

z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niezakończony zgonem, epizody hipoglikemii ciężkiej i nocnej;

- wnioskodawca przyjął założenie, że wyższość kliniczna liraglutytu nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH, natomiast brak jest badań bezpośrednio porównujących liraglutyd z insuliną NPH, stanowiącą drugi komparator dla ocenianej technologii, tym samym wnioskowanie w tym zakresie jest ograniczone;
- w badaniach randomizowanych analizowano dawkę dla LIR wynoszącą 1,8 mg. Jednak zgodnie z danymi wnioskodawcy częściej stosowaną dawką jest 1,2 mg. Wyniki porównania LIR z GLA dla dawki 1,2 mg wnioskodawca obliczył przez ekstrapolację danych z serii badań LEAD. W badaniach tych komparatorem nie była jednak insulina glargine (jak w badaniu LEAD-5) lecz rozyglitazon (LEAD-1), glimepiryd (LEAD-2 i LEAD-3) lub placebo (LEAD-4). Zgodnie z tymi obliczeniami LIR 1,2 mg w porównaniu z GLA może istotnie statystycznie bardziej obniżyć HbA1c w porównaniu do GLA, bardziej obniżyć BMI i SBP oraz zwiększać poziomu cholesterolu całkowitego i trójglicerydów. Jednak ze względu na estymację wyników dla dawki 1,2 mg liraglutytu, ich wiarygodność stanowi poważne ograniczenie wnioskowania o skuteczności niższego dawkowania LIR, które w praktyce klinicznej jest bardziej powszechne.

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

- według prognoz wnioskodawcy zużycie LIR w dawce 1,2 mg w porównaniu z LIR 1,8 mg wynosi odpowiednio 80%:20%. W badaniu LEAD-5 analizowano tylko stosowanie dawki LIR 1,8 mg. W związku z powyższym wyniki dla populacji ogólnej uzyskane w tym badaniu odnoszą się bezpośrednio jedynie do 20% populacji;
- populacja w badaniu LEAD-5 jest stosunkowo mało liczna, zwłaszcza przy uwzględnieniu rozpowszechnienia cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej. Większa liczba pacjentów w badaniu pozwoliłaby w szerszym stopniu zbadać bezpieczeństwo stosowania LIR;
- w badaniu LEAD-5 kryteria wykluczenia stanowiły m.in. klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa oraz nadciśnienie ($\geq 180/100$ mmHg), a są to choroby często współwystępujące z cukrzycą oraz z otyłością. Mogło to wpłynąć na ograniczenie reprezentatywności grupy badanej. Jednocześnie choroby współistniejące i ewentualna farmakoterapia tych schorzeń mogą wpływać na wyniki terapii z zastosowaniem LIR uzyskiwane w praktyce;
- wtórny charakter danych (analiza post hoc) oraz ograniczony dostęp do opublikowanych danych na temat skuteczności dawki 1,2 mg oraz subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m², stanowiących populację docelową - wyniki dla subpopulacji chorych z BMI ≥ 35 kg/m² dostępne dla głównego badania LEAD-5 przyjęto na podstawie danych z raportu HTA złożonego w procesie oceny technologii medycznych przez NICE;
- w badaniu LEAD-5 nie podano wartości liczbowych miar rozrzutu dla niektórych punktów końcowych, co uniemożliwia weryfikację obliczeń;
- wnioskowanie odbywa się głównie na podstawie jednego badania randomizowanego LEAD-5. Wnioskodawca przedstawił w kontekście skuteczności praktycznej liraglutytu również wyniki badań jednoramiennych, które potwierdzają wnioskowanie o obniżeniu poziomu hemoglobiny glikowanej, masy ciała i BMI u pacjentów stosujących LIR, jednak dowody te reprezentują niższy poziom wiarygodności w hierarchii doniesień naukowych;
- w analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono, że refundacja produktu będzie kontynuowana wyłącznie u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpi obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii. 26 tygodniowy horyzont

badania LEAD-5 jest zbyt krótki by umożliwić ocenę, jaki procent pacjentów będzie kontynuowało leczenie po roku.

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 zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 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.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Zastosowano 40-letni horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywotniemu. Wnioskowany produkt leczniczy, tj. liraglutyd porównano z insuliną NPH oraz długodziałającymi analogami insuliny LAA (insulina glargine i detemir). W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty terapii (tj. koszt zakupu LIR lub komparatorów, doustnych leków przeciwcukrzycowych MET i SUL, pasków i nakłuwaczy) oraz koszty leczenia powikłań (tj. koszty z zakresu transplantologii, nefrologii, chirurgii i diabetologii, kardiologii, okulistyki, neurologii).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w wariantcie podstawowym stosowanie LIR w miejsce NPH jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania LIR vs NPH wyniósł:

- przy uwzględnieniu RSS: 51 260 zł/QALY z perspektywy NFZ i 48 857 zł/QALY z perspektywy wspólnej;

- bez uwzględnienia RSS: 56 041 zł/QALY z perspektywy NFZ i 53 639 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Analogicznie, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, stosowanie LIR w miejsce LAA jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania LIR vs LAA wyniósł:

- przy uwzględnieniu RSS 48 846 zł/QALY z perspektywy NFZ i 41 256 zł/QALY z perspektywy wspólnej.
- bez uwzględnienia RSS: 53 628 zł/QALY z perspektywy NFZ i 46 038 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR wyznaczonej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w wariantcie z RSS:
 - [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej w porównaniu z NPH,
 - [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej w porównaniu z LAA.
- w wariantcie bez RSS:
 - 716,05 zł z perspektywy NFZ i 724,21 zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z NPH,
 - 727,01 zł z perspektywy NFZ i 758,74 zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z LAA.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Konkluzje z jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wzrost wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- przyjęcie scenariusza odpowiadającego populacji całkowitej LEAD 5, a nie subpopulacji, jak w analizie podstawowej,
- wprowadzenie zintensyfikowanej insulinoterapii po 8 latach leczenia LIR lub komparatorami,
- uwzględnienie skuteczności dla dawki 1,8 mg LIR,
- brak występowania rocznej utraty użyteczności związanej z leczeniem,
- 20-letni horyzont czasowy.

Natomiast największy spadek wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- wprowadzenie zintensyfikowanej insulinoterapii po 2 latach leczenia LIR lub komparatorami,
- przyjęcie stopy dyskontowej 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Mniejszy wpływ na wartość współczynnika ICUR ma założenie zmian $\pm 10\%$ odchylenia w kosztach powikłań.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej dla porównania LIR vs NPH zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (z RSS) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z niskim ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%. Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 95%. Identyczne wyniki analizy probabilistycznej uzyskano dla porównania LIR vs LAA.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto, na niepewność powyższych oszacowań wpływają następujące czynniki:

- wykorzystano model IMS CORE Diabetes Model, który nie umożliwia prostej weryfikacji obliczeń oraz założeń i struktury modelu, przez co nie jest w pełni transparentny,
- w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących LIR w dawce 1,2 mg z komparatorami uwzględnionymi w analizie ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę regresji danych z badań LEAD 1-4 w celu uzyskania danych dla tej dawki. Zmieszczono jedynie opis wykonania analizy regresji, nie przedstawiając jednocześnie danych cząstkowych, na podstawie których została ona przeprowadzona. Dodatkowo analiza regresji została wykonana w oparciu o badania, w których komparatory były inne niż w badaniu LEAD 5, tj. badaniu podstawowym w analizie klinicznej. Jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, że według prognoz wnioskodawcy zużycie LIR w dawce 1,2 mg w porównaniu z LIR 1,8 mg wynosi odpowiednio 80%:20%. Należy także zauważyć, że w analizie wrażliwości z perspektywy NFZ uwzględnienie kosztów i skuteczności LIR 1,8 mg skutkuje wzrostem ICUR ok. 30% zarówno w porównaniu z GLA jak i NPH zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS,
- założono taką samą skuteczność NPH i insuliny detemir (DET) jak GLA. Niniejsze założenie argumentowano wynikami oceny GLA vs NPH w cukrzycy typu 2 przedstawionymi w rekomendacji Prezesa Agencji nr 32/2013 z dn. 18.03.2013 r.. Należy jednak wskazać, że dokonana wówczas ocena także obarczona jest pewnymi ograniczeniami i adaptacja jej wyników w kontekście oceny LIR stanowi duże uproszczenie rzeczywistości i zwiększa niepewność wnioskowania. Nie kwestionuje się powyższego założenia, aczkolwiek zwraca się uwagę, że brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność stosowania LIR z NPH i DET stanowi ograniczenie analizy,
- przyjęty przez wnioskodawcę 40-letni horyzont czasowy analizy podzielono na 2 etapy. W związku z powyższym należy zwrócić uwagę, że 1 pięcioletni etap (tj. czas przed wprowadzeniem intensyfikacji insulinoterapii), obejmujący stosowanie LIR lub komparatora, wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników poza horyzont badań klinicznych uwzględnionych w analizie,
- nieuwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym. Działania niepożądane związane z tym układem są według WHO najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Victoza. Również zgodnie z ChPL preparatu Victoza najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych były zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka występowały bardzo często, natomiast wymioty, zaparcie, ból brzucha i dyspepsja występowały często. Nie uwzględniono także kosztów związanych z leczeniem zapalenia i nowotworu trzustki. Zgodnie ChPL preparatu Victoza stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1 wskazują EMA i FDA w alertach bezpieczeństwa dotyczących wnioskowanego leku.

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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 związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 zgodnie z wnioskowanym wskazaniem przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz perspektywy pacjenta. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie, tj. koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi.

Populację docelową w wariantcie podstawowym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych (IMS) pochodzących z 7 europejskich krajów o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji do wnioskowanego. Na podstawie przyjętego założenia, że 80% pacjentów stosuje dawkę dzienną LIR 1,2 mg, a 20% 1,8 mg obliczono liczebność populacji docelowej w wariantcie podstawowym na 9 751 pacjentów w I roku i 18 827 pacjentów w II roku refundacji. Populację docelową w wariantcie minimalnym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z kraju o najniższej sprzedaży spośród siedmiu krajów o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji. Liczebność populacji obliczono na 3 138 osób w I roku i 10 585 osób w II roku refundacji. Z kolei populację docelową w wariantcie maksymalnym oszacowano na podstawie danych pochodzących z NFZ i badania Witek 2012, na podstawie którego określono odsetek chorych z poziomem hemoglobiny glikowanej HbA1c $\geq 8\%$ oraz ciężką otyłością (BMI ≥ 35 kg/m²). Zakładając wysycenie rynku na poziomie 50% w I roku i 90% w II roku analizy, oszacowano liczebność populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym na 12 410 pacjentów w I roku i 22 636 pacjentów w II roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Victoza roczne wydatki budżetu NFZ zwiększą się odpowiednio o:

- 51,4 mln zł w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS w I roku refundacji;
- 99,3 mln zł w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS w II roku refundacji.

Analogicznie, roczne wydatki budżetowe z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) zwiększą się odpowiednio o:

- 49,3 mln zł w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS w I roku refundacji;
- 95,3 mln zł w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS w drugim roku refundacji.

[REDAKTOWANE]

Oszczędności dla 1 pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania liraglutylu wyniosą 216 zł w każdym roku refundacji. Ponadto ponieważ instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na koszty ponoszone przez chorych, warianty oszacowań z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS są identyczne.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące liczebności populacji.

Wnioski płynące z przeprowadzonej analizy wrażliwości są spójne z wnioskami analizy podstawowej tj. wprowadzenie refundacji liraglutylu zwiększy roczne wydatki płatnika publicznego. W scenariuszu minimalnym w wariantcie z RSS podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Victoza spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. [REDAKTOWANE] w I roku oraz o ok. [REDAKTOWANE] w II roku. Z kolei w wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem RSS wydatki NFZ w I roku wzrosną o ok. [REDAKTOWANE], a w II roku o ok. [REDAKTOWANE].

W przypadku pozostałych parametrów największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego ma odsetek chorych stosujących dawkę liraglutylu 1,2 mg/dzień. Jeżeli taką dawkę stosowałyby 60% pacjentów (czyli o 20 p.p. mniej niż w wariantcie podstawowym) to obciążenia płatnika publicznego wzrosną o ok. 5,4 mln zł w I roku i o ok. 10,3 mln zł w II roku. Dodatkowo, przyjęcie równych kosztów monitorowania glukozy w scenariuszu istniejącym oraz nowym (zużycie dobowe pasków i nakłuwaczy dla insuliny i liraglutylu) generuje dodatkowe wydatki w wysokości ok. 2,1 mln zł w I roku i ok 4,1 mln zł w II roku.

Ponieważ, ze względu na zastosowany instrument dzielenia ryzyka, łączne dwuletnie inkrementalne wydatki przedstawione przez wnioskodawcę, uwzględniające RSS, w wariantcie maksymalnym są mniejsze niż w wariantcie podstawowym przeprowadzono dodatkowe obliczenia wariantu maksymalnego. Maksymalne wydatki, które mógłby ponieść płatnik publiczny w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji wnioskowanego leku, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Zatem na podstawie obliczeń własnych Agencji, w przypadku wydania zgody na refundację wnioskowanego produktu leczniczego, maksymalne wydatki budżetowe NFZ w wariantcie z RSS wyniosą łącznie ok. [REDAKTOWANE] w ciągu 2 lat.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest także uzależniona od następujących aspektów:

- prognozowaną sprzedaż preparatu Victoza w Polsce oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z siedmiu europejskich krajów o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji do wnioskowanego (Bułgaria, Finlandia, Holandia, Portugalia, Słowenia, Wielka Brytania i Czechy). Zastrzeżenia budzi jednak fakt, że wskaźnik PKB per capita w 5 z 7 tych krajów jest znacząco

wyższy od Polski. Jedynie wskaźnik Bułgarii jest niższy, a Portugalii zbliżony do wskaźnika w Polsce. Może to skutkować zawyżeniem prognozowanej sprzedaży liraglutytu w Polsce, a co za tym idzie zwiększeniem wydatków budżetowych ze względu na zastosowany instrument dzielenia ryzyka.

Na niższą od oszacowanej populację docelową wskazywać może też zakładana wielkość dostaw wnioskodawcy, która jest na poziomie limitu refundacyjnego założonego w RSS oraz wyniki analizy innego agonisty receptora GLP 1, dulaglutytu (produkt leczniczy Trulicity), który jest obecnie oceniany w Agencji w podobnym wskazaniu. Tam populacja docelowa, oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych jest o ok. 1/3 mniejsza niż w przypadku liraglutytu i wyniosła 6 205 pacjentów w pierwszym i 12 576 w drugim roku analizy. Dane uzyskane z NFZ dotyczące pacjentów obecnie leczonych metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika są zbliżone do oszacowanej populacji docelowej. Ponadto w modelu przyjęto upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci będą kontynuować leczenie po upływie 12 miesięcy. Założenie to może wpływać na wielkość populacji docelowej, która w rzeczywistości może być mniejsza niż to wynika z oszacowań wnioskodawcy,

- w analizie nie uwzględniono możliwości wpisania liraglutytu do wykazu leków dostępnych bezpłatnie dla świadczeniobiorców, którzy ukończyli 75 rok życia, ponieważ według wnioskodawcy koszty te nie wpłyną znacząco na wnioskowanie z analizy, aczkolwiek zwiększą poziom wydatków płatnika. Na liście tej obecnie znajdują się metformina i insuliny bazowe. Zatem niewykluczone jest, że wnioskowana interwencja także znajdzie się na ww. liście. Powyższe założenie powinno zostać uwzględnione w maksymalnym wariancie oszacowań,
- zużycie pasków i nakłuwaczy do monitorowania glukozy przyjęto wg opinii eksperta klinicznego na poziomie dwukrotnie większym przy leczeniu insuliną NPH niż przy stosowaniu liraglutytu. Należy zwrócić uwagę, że według wytycznych PTD (2017) zużycie to jest tylko ok. 1,5 razy większe.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

We wniosku refundacyjnym dla Victozy z 2013 r.

Porównując propozycję RSS poddaną ocenie w 2014 r. z aktualną propozycją, należy stwierdzić, że udział wnioskodawcy w podziale ryzyka jest mniejszy niż w przeszłości.

Ponadto zasadne wydaje się, aby refundację leku Victoza ograniczyć do tych pacjentów, u których skuteczność działania leku zostanie wykazana po 6 miesiącach stosowania terapii. Przyjęcie takiego rozwiązania jest zgodne z wytycznymi National Institute for Health and Care Excellence (2017). W przypadku omawianego wskazania okres ten jest dwukrotnie dłuższy, co może wpływać na ponoszenie przez płatnika większych wydatków niż jest to uzasadnione z klinicznego punktu widzenia.

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.

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Victoza będzie stanowić obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji tj. adalimumabu (produkt leczniczy Humira), rytuksymabu (MabThera), tocilizumabu (RoActemra), panitumumabu (Vectibix), paliwizumabu (Synagis) i omalizumabu (Xolair) po terminie wygaśnięcia ochrony patentowej dla tych preparatów. Dla większości ww. substancji czynnych oszczędności będą generowane już od stycznia 2018 r., zaś w przypadku adalimumabu i panitumumabu od 2019 r. Ponieważ 6 z ww. produktów leczniczych jest refundowanych w ramach programów lekowych, zgodnie z art. 13 pkt 6 ustawy o refundacji założono, że oszczędności będą na poziomie minimum 25%.

Oszacowane przez wnioskodawcę łączne oszczędności w ciągu dwóch lat wyniosą 189,69 mln zł. Jest to kwota wystarczająca na pokrycie łącznych dwuletnich inkrementalnych wydatków płatnika publicznego, nawet w wariantcie maksymalnym nie uwzględniającym RSS. Jednakże przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia, gdyż brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki trafią do refundacji w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE jednego z preparatów wymienionych w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy (rytuksymab) upłynął już w 2013 r. i preparat ten jest do chwili obecnej nierefundowany.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 wytycznych klinicznych odnoszących się do liraglutylu jako możliwej farmakoterapii we wnioskowanym wskazaniu, w tym także rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2017 r.

Najnowsze wytyczne kliniczne zalecają podobne zasady leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie niefarmakologiczne polegające na redukcji masy ciała i zwiększeniu aktywności fizycznej. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, na każdym etapie jej leczenia, jest metformina. Produkt ten stanowi także bazę dla wszystkich schematów terapii skojarzonej, chyba że występują specyficzne przeciwwskazania do jej stosowania lub nietolerancja.

Stosowanie analogu GLP-1 (w tym liraglutylu) część wytycznych dopuszcza na drugim etapie leczenia (terapia skojarzona, dwulekowa, najczęściej na bazie metforminy). Z kolei niektóre wytyczne przewidują stosowanie analogów GLP-1 dopiero na III etapie leczenia (terapia trójlekowa) dodając zastrzeżenie, iż kontynuacja stosowania tej grupy leków uzależniona jest od pozytywnej odpowiedzi metabolicznej uzyskanej w ciągu 6 miesięcy (definiowanej jako redukcja masy ciała o min. 3% w stosunku do wartości wyjściowej oraz redukcja HbA1c o min. 1%).

W wytycznych zwraca się uwagę, iż istotnym argumentem w wyborze konkretnych schematów leczenia jest pozahipoglikemiczne działanie leków (plejotropowe, nie związane bezpośrednio z regulacją stężenia glukozy), zwłaszcza w kontekście redukcji śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej. Wytyczne PTD 2017 zwracają jednocześnie uwagę na możliwe ograniczenia w stosowaniu niektórych leków wynikające z braku ich refundacji. Dotyczy to przede wszystkim najnowszych grup: inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1. Wytyczne brytyjskiego National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) zwracają ponadto uwagę, iż analogi GLP-1 są szczególnie wskazane w przypadku współistnienia otyłości i jej powikłań.

Ponadto najnowsze wytyczne wyraźnie podkreślają konieczność indywidualizacji schematów leczenia cukrzycy tak, aby uzyskać schemat optymalnie koherentny nie tylko z klinicznymi obciążeniami danego pacjenta, ale także odpowiedni dla jego wieku, aktywności zawodowej, rokowania czy wreszcie wygody.

Szczegółowe rekomendacje zagraniczne dotyczące stosowania analogu GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 są następujące:

- American Diabetes Association (ADA) 2017 – USA:
 - terapia dwulekowa: schemat leczenia metformina + 1 inny lek, w tym agonista receptora GLP-1,
 - terapia trójlekowa: schemat leczenia metformina + 2 inne leki, w tym agonista receptora GLP-1,

W wytycznych ADA 2017 zastrzeżono, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1) oraz insuliny bazowej z pochodnymi sulfonilomocznika. W doborze konkretnego schematu leczenia decydować powinna indywidualna ocena pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego. W tym kontekście wytyczne zwracają uwagę na korzystne wyniki badań dotyczących metforminy, liraglutytu i empagliflozyny, a także na potencjalnie korzystny wpływ pioglitazonu i inhibitorów alfa-glukozydazy.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 – Wielka Brytania:
 - Na III etapie leczenia (druga intensyfikacja leczenia) terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nie insulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:
 - metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika,
 - metformina + pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika.

Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia analogu GPL-1, którego zastosowanie należy rozważyć w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI ≥ 35 kg/m² oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości. Zastosowanie analogów GLP-1 przy BMI < 35 kg/m² można rozważyć także w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała. Kontynuacja leczenia analogami GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 miesięcy uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:

- redukcja HbA1c o min. 1 p.p.,
- redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.

Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i analogi GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.

- American Association of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology (AAACE/ACE) 2017 – USA:

- etap I (HbA1c <7,5%): monoterapia jednym z następujących leków: metformina, agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), inhibitor α -glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),
- etap II (wyjściowe HbA1c \geq 7,5% lub >9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α -glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),
- etap III (wyjściowe HbA1c >9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii dwulekowej) – metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), inhibitor DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α -glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność);

W rekomendacjach wskazano na potencjalnie korzystny efekt liraglutylu i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca oraz agonistów GLP-1, tiazolidynedionu w średnich dawkach (możliwy efekt redukcji ryzyka udaru) i kolesewelamu w miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej,

- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2016 – Australia:
 - II linia: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii (jeśli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). Sulfonylomocznik jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonylomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: DPP-4, SGLT-2. Alternatywnie można zastosować GLP-1, insulinę, akarbozę, tiazolidynedion,
 - III linia: należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion [B], następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii:
 - pacjent na terapii trójlekowej: zamiana \geq 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny;
 - pacjent przyjmuje agonistę receptora GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną insulinową;
 - pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. basal-plus).

W rekomendacjach wskazano na możliwe korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 w populacji pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem jej rozwoju. Jakkolwiek zaznaczono, iż brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków.

- Australian Diabetes Society (ADS) 2016 – Australia:
 - III linia terapii: po kolejnych 3 miesiącach, jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1,
 - IV linia terapii:

- pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny;
 - pacjent przyjmuje GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną insulinową;
 - pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. basal-plus).
- Prescrire 2015 – Francja:
 - analogi GLP-1 wymieniane są jako możliwa terapia skojarzona z metforminą w przypadku nieosiągnięcia docelowego poziomu glikemii we wcześniejszym leczeniu.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014 – Szkocja:
 - etap III: terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/pochodne sulfonylomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo także leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd).
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014 – Niemcy:
 - Jako terapię trzeciego rzutu zaleca się włączyć agonistę GLP-1 lub insulinoterapię. Liraglutyd jest zalecany u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii pomimo leczenia z jednym lub dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, ale nie u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii w terapii insuliną bazową.
- Canadian Diabetes Association (CJD) 2013 – Kanada:
 - II linia leczenia: należy włączyć metforminę, jeśli nie stosowano jej w I linii leczenia i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania. Zazwyczaj do metforminy w II linii leczenia dołączane są pochodne sulfonylomocznika. Jeśli poch. sulfonylomocznika są przeciwwskazane lub są nietolerowane, można zastosować: inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulinę, akarbozę, glitazon,
 - III linia leczenia: należy rozważyć terapię potrójną lub dodanie insuliny. Można dołączyć jeden z następujących leków: poch. sulfonylomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulina, akarboza, glitazon,
 - IV linia leczenia:
 - gdy u pacjenta dotychczas stosowano terapię potrójną można zamienić 1 doustny lek hipoglikemizujący na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny,
 - gdy u pacjenta stosuje się agonistę receptora GLP-1 należy zamienić na/dodać insulinę bazalną lub dwufazową,
 - gdy u pacjenta nie stosuje się insuliny, należy dodać inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora GLP 1 lub insulinę bazalną.
- International Diabetes Federation (IDF) 2012 – międzynarodowe:
 - terapia III linii: należy wybrać jeden ze schematów:
 - trzy leki doustne o odmiennych mechanizmach działania (lub zamiana stosowanych wcześniej grup leków),
 - insulinoterapia w układzie baza lub mieszanki insulinowe,

- wdrożenie agonisty receptora GLP-1.

Najważniejsze zalecenia wynikające z rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2017 są następujące:

- o MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2 (oprócz przypadków gdy jest źle tolerowana lub przeciwwskazana).
- o kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca należy dodać drugi lek doustny, agonistę GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji nie należy odkładać o czas dłuższy niż 3-6 miesięcy.
- o u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz MET efekt ten wykazano dla niektórych leków z grupy GLP-1 i jednego leku z grupy SGLT-2.

Ponadto zgodnie z zaleceniami PTD 2017 oceniana technologia może być stosowana w leczeniu cukrzycy 2 typu:

- o etap II (terapia doustna skojarzona):
 - IIa - modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa, na bazie metforminy, w tym metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1),
 - IIb - modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy, do której należy dołączyć leki o różnych mechanizmach działania, w tym agonista receptora GLP-1.
- o brak skutecznego wyrównania metabolicznego u pacjenta stosującego metforminę w skojarzeniu z insulinoterapią jest wskazaniem do uzupełnienia schematu leczenia o jeden z wybranych leków, w tym lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 13 rekomendacji dla produktu leczniczego Victoza (liraglutyd), w tym:

a) 7 pozytywnych:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja:
 - o rekomendacja z 2015 r.
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 - uzupełnienie leczenia insuliną bazową, gdy jej stosowanie, wraz z dietą i aktywnością fizyczną, nie pozwala na uzyskania zadawalającej kontroli glikemii,
 - uzasadnienie: w badaniach klinicznych dowiedziono, iż uzupełnienie schematu leczenia insuliną bazową (+ metformina) o liraglutyd pozwala na uzyskanie istotnej redukcji poziomu HbA1c (w porównaniu z placebo). W innym badaniu uzupełnienie schematu leczenia insuliną o pośrednim czasie działania (+ metformina) o liraglutyd zamiast o insulinę szybkodziałającą pozwala uzyskać większą redukcję poziomu HbA1c. W zestawieniu z dwoma innymi analogami GLP-1 Victoza okazała się również korzystniejsza z ekonomicznego punktu widzenia,
 - o rekomendacja z 2009 r.
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 ograniczone do terapii trzeciej linii,
 - uzasadnienie: nie wykazano korzyści ekonomicznych wynikających ze stosowania liraglutylu w terapii drugiej linii, jako uzupełnienie metforminy zamiast pochodnej sulfonilomocznika,

- Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) 2013 – Australia:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w terapii skojarzonej z metforminą lub sulfonilomocznikiem oraz w terapii trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem,
 - uzasadnienie: przedstawione dowody pozwalają potwierdzić hipotezę non-inferiority skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w stosunku do eksenatydu,
 - uwagi: warunkiem utrzymania refundacji jest wykazanie efektu leczenia w postaci redukcji poziomu HbA1c oraz braku przyrostu masy ciała po 6 miesiącach. Refundacja dotyczy tylko dawki 1,2 mg/dobę,
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2012 – Nowa Zelandia:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w dawce 1,2 mg jako trzecia linia leczenia po terapii metforminą/sulfonilomocznikiem/ tiazolidynodionem, a przed leczeniem insulinami dla pacjentów z BMI > 35 kg/m²,
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010 – Wielka Brytania:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 w dawce 1,2 mg w terapii skojarzonej z metforminą lub sulfonilomocznikiem w określonych przypadkach oraz w terapii trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynodionem po spełnieniu określonych warunków,
 - uwagi: liraglutyd w dawce 1,8 mg nie jest zalecany w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2,
 - National Health Care Institute (NHCI) 2009 – Holandia:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 ograniczone do terapii potrójnej u pacjentów bez optymalnej kontroli glikemii pomimo maksymalnych tolerowanych dawek metforminy i sulfonilomocznika oraz pod warunkiem współistnienia niepoddającej się leczeniu otyłości (BMI ≥ 35 kg/m²),
 - uzasadnienie: wskazano na brak długoczasowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności liraglutynu, zwłaszcza w porównaniu do insuliny i pochodnych sulfonilomocznika jako uzupełnienia dla terapii metforminą. Jako istotną przewagę wskazano możliwość redukcji masy ciała, jednak w tym działaniu liraglutyd jest porównywalny do eksenatydu,
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2009 – Francja:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2,
 - uzasadnienie: wydano opinię pozytywną ws. wpisania na listę leków refundowanych Victozy (liraglutyd). Jednocześnie Komitet weryfikacyjny zgłosił uwagi co do kompletności wyników zachorowalności, średnio- i długoterminowych wyników HbA1c, zmian wagi oraz wyników bezpieczeństwa i zalecił kontynuowanie badań,
- b) 6 negatywnych:
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2017 – Irlandia:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych,
 - uzasadnienie: brak danych na efektywność kosztową leku,
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 – Szkocja:

- wskazanie: monoterapia cukrzycy typu 2 u dorosłych w przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do stosowania metforminy,
- uzasadnienie: negatywna rekomendacja została wydana mimo braku wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia:
 - rekomendacja z 2016 r.:
 - wskazanie: monoterapia cukrzycy typu 2 u dorosłych w przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do stosowania metforminy,
 - uzasadnienie: brak wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania,
 - rekomendacja z 2015 r.:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 w przypadku braku skuteczności terapii z zastosowaniem insuliny bazowej lub insuliny bazowej i leków doustnych,
 - uzasadnienie: brak wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania,
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 – Francja:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z insuliną bazową oraz w terapii trójlekowej cukrzycy typu 2,
 - uzasadnienie: wyniki badań klinicznych w opinii ekspertów nie dostarczają dowodów na skuteczność kliniczną liraglutylu w terapii trójlekowej. Nie znaleziono także uzasadnienia dla stosowania leku w skojarzeniu z insuliną bazową,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010 – Kanada:
 - wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów nieskutecznie leczonych metforminą i sulfonilomocznikiem,
 - uzasadnienie: względy ekonomiczne – wyższy koszt dziennej terapii liraglutylem (Victozą) w porównaniu do komparatorów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Victoza jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB wnioskowany lek jest refundowany na Węgrzech (70%), Łotwie (73%), w Portugalii (90%), Estonii (75%), Chorwacji (80%-100%) oraz Grecji (90%). Według informacji przekazanej przez wnioskodawcę instrumenty podziału ryzyka są stosowane w 3 spośród 31 wskazanych państw (Francja, Portugalia, Węgry).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.06.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.380.2017.6.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Victoza (liraglutyl), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml, EAN: 5909990718207 we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Refundacja produktu byłaby kontynuowana u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii, 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku VICTOZA (liraglutyd) kod EAN: 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku VICTOZA (liraglutyd) kod EAN: 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4250.12.2017; data ukończenia: 31.08.2017 r.