



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku

w sprawie oceny leku Rybelsus (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537,*
- *Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544,*
- *Rybelsus (semaglutid), tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551,*

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach wspólnej istniejącej grupy limitowej „252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP i wydawanie ich za odpłatnością 30%, pod warunkiem [redacted] mechanizmu dzielenia ryzyka polegającego na obniżeniu ceny leku w taki sposób, że koszt terapii będzie zbliżony do kosztu



miesięcznej terapii najtańszym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Cukrzyca typu 2 jest chorobą uważaną za epidemię w XXI wieku z zapadalnością rosnącą wraz z narastającą częstością występowania otyłości w populacji ogólnej. Szacuje się, że przynajmniej 6% dorosłych Polaków choruje na cukrzycę typu 2. Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wprowadzenie kilka lat temu nowych leków przeciwcukrzycowych daje szanse na poprawę efektów leczenia, przede wszystkim poprzez udowodnione działanie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe.

Semaglutyd (Rybelsus) jest selektywnym agonistą receptorów hormonu, peptyd glukagono-podobnego (GLP-1) jako jego analog. Semaglutyd podobnie jak inni agoniści GLP-1 tj. dulaglutyd (Trulicity), liraglutyd (Victoza) i eksenatyd (Bydureon), zmniejsza glikemię przede wszystkim działając na wydzielanie insuliny i glukagonu głównie poprzez mechanizm zależny od stężenia glukozy. Lek zmniejsza apetyt głównie na pokarmy o dużej zawartości tłuszczu, poprzez pobudzanie receptorów GLP-1 w ośrodkowym układzie nerwowym, prowadząc do redukcji masy ciała, a także wywiera dodatkowe korzystne działania, zmniejszając ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

Semaglutyd (Ozempic), podobnie jak dulaglutyd (Trulicity), w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych jest finansowany ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej (grupa limitowa 252.0) w węższym niż wnioskowane obecnie wskazaniu tj. u chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Opinia Rady Przejrzystości (nr 14/2021) w sprawie objęcia refundacją leku Ozempic w takim wskazaniu była warunkowo pozytywna, pod warunkiem zbliżenia kosztu miesięcznej terapii do tej przy stosowaniu inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2, SGLT-2 (flozyn) tj. kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny. Opinia Rady Przejrzystości (nr 38/2021) w sprawie objęcia refundacją leku Ozempic we wskazaniu : cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), w ramach nowej grupy limitowej (wspólnej dla wszystkich analogów GLP-1), jako leku dostępnego

w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową, była warunkowo pozytywna. Nowe wskazanie refundacyjne leku Ozempic nie znalazło się dotąd w Obwieszczeniu MZ.

Eksperti kliniczni oraz organizacje reprezentujące pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 popierają refundację semaglutynu w postaci doustnej, wskazując na korzyści płynące z dostępności takiej formy leku w codziennej praktyce.

Dowody naukowe

Najważniejsze dowody na przydatność wnioskowanej technologii pochodzą z badania RCT o akronimie PIONEER 8 (Zinman 2019), w którym porównano semaglutyn podawany doustnie z placebo (intensyfikacja leczenia insuliny) dodane do leczenia insuliny w monoterapii lub do metforminy. Badanie pokazało, że po 26 i 52 tygodniach leczenia semaglutynem w dawce 14 mg/d obserwowano redukcję masy ciała, BMI, obwodu talii, a także spadek poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenia glukozy, w tym w pomiarach własnych, cholesterolu całkowitego, oraz zmniejszenie wahań glikemii po posiłku i stężenia cholesterolu LDL; te 2 ostatnie parametry nie różniły się istotnie po 52 tygodniach. Semaglutyn był także skuteczniejszy w osiągnięciu wartości hemoglobiny glikowanej < 7% jak i redukcji masy ciała po > 5 i 10% wartości wyjściowej, a także wiązał się z większą poprawą jakości życia i satysfakcji z leczenia.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań porównujących stosowanie semaglutynu podawany doustnie z inhibitorem SGLT-2 i agonistą GLP-1, u chorych nieskutecznie leczonych metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub w monoterapii. Stosowanie semaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu z analizowanymi komparatorami; skuteczność semaglutynu w porównaniu z innymi analogami GLP-1 była dla większości miar efektu podobna, choć meta-analiza sieciowa (Nuhoho 2019) wykazała większą redukcję masy ciała u chorych na cukrzycę leczonych semaglutynem 14 mg/d, w porównaniu do otrzymujących dulaglutyn.

Częstość występowania działań niepożądanych była większa w grupie leczonych semaglutynem w porównaniu z komparatorem, w tym takich objawów jak: nudności, biegunka, zmniejszony apetyt, wymioty, zaparcia i dyskomfort jamy brzusznej. W badaniu PIONEER 8 nie odnotowano zgonów wśród leczonych semaglutynem. FDA w 2019 roku zwróciła uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki i zmian przednowotworowych trzustki u chorych z cukrzycą typu 2 przyjmujących analogi GLP-1. Inne działania niepożądane analogów GLP-1 w tym wnioskowanej technologii odnotowane przez agencje rejestrujące leki to cukrzycowa kwasica ketonowa (FDA 2019) i hipoglikemia (FDA 2020).

Wytyczne towarzystw naukowych w tym PTD, wymieniają analogi GLP-1 nie odnosząc się do formy ich podawania, należy zatem uznać, że zalecenia dotyczą zarówno podskórnej jak i doustnej drogi podania. Zalecenia są spójne w rekomendacji stosowania tej grupy leków u chorych z cukrzycą typu 2 z otyłością i/lub chorobą sercowo-naczyniową. Wytyczne brytyjskie NICE podają miary efektu stosowania analogów GLP-1 uzależniając kontynuację terapii od redukcji stężenia HbA1c o minimum 1% i redukcji masy ciała o minimum 3% w ciągu 6 miesięcy.

Problem ekonomiczny

Dostępne dane nie pozwalają precyzyjnie oszacować wielkości docelowej populacji chorych na cukrzycę typu 2, którzy spełniają przedstawione kryteria we wniosku, w tym odsetek chorych z otyłością. Wg szacunków wynosi ona około 150-200 tysięcy osób. Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami, w tym intensyfikacja insulinoterapii przy nieskuteczności metforminy i pochodnych sulfonilomocznika,

Nie wykazano dotąd przewagi semaglutydu nad refundowaną terapią alternatywną tj. inhibitorami SGLT-2 we wnioskowanej populacji. 30-dniowy koszt stosowania dapagliflozyny wynosi z perspektywy NFZ 124,7 zł i stanowi cenę maksymalną wnioskowanego leku, wynikającą z ustawy o refundacji.

Cena terapii semaglutydem w postaci podskórnej (stosowanej w populacji BMI ≥ 35 kg/m²) jest podobna do tej z użyciem leku w postaci doustnej, co pozwala przypuszczać, że w tej grupie chorych lek Rybelsus będzie zastępował lek Ozempic. Lek powinien znajdować się w grupie limitowej 252.0.

Główne argumenty decyzji

Stosowanie agonistów GLP-1 we wnioskowanym wskazaniu jest zgodne z obowiązującymi w Polsce zaleceniami PTD. Semaglutyd w postaci doustnej może zastępować ten sam lek w postaci podskórnej o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie wśród chorych na cukrzycę typu 2 o dużym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych, zapewniając większą satysfakcję z leczenia.

Uwaga Rady

Zdaniem Rady zasadne jest przeanalizowanie sposobu refundacji analogów GLP-1 oraz flozyn, we wspólnej lub osobnych grupach limitowych, oraz określenia wskazań do refundacji u pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo – naczyniowym.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków

publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.16.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Rybelsus (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”, data ukończenia: 6 października 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.