

Rekomendacja nr 72/2022

z dnia 2 sierpnia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd)
we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną
cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu
z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD)
z HbA1c >7%**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

Uzasadnienie rekomendacji

Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej można stwierdzić nie niższą skuteczność ocenianej technologii względem podawanych osobno składników leku (insuliny glargine i liksysenatydu).

Oceniana interwencja, w porównaniach bezpośrednich względem schematów: długodziałający analog insuliny (LAA) ± OAD /połączenie insulin (MIX) + OAD, wykazuje IS wyższy wpływ na kontrolę glikemii (w tym redukcję poziomu HbA1c).

Należy jednak podkreślić brak wpływu na klinicznie istotne punkty końcowe, co podniesiono w opinii Rady Przejrzystości oraz na brak długoterminowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku, gdyż przedstawione wyniki z RCT pochodzą z 26-tygodniowego i 30-tygodniowego okresu obserwacji.

Dostępny okres obserwacji w badaniach należy zestawić z okresem stosowania leku, który także w pozostałych analizach wnioskodawcy jest dłuższy niż ww. okres obserwacji. W analizie ekonomicznej przyjęto, że czas trwania leczenia wnioskowaną interwencją wynosi 3 lata i ma przełożenie na [redacted] terapii (w niektórych odnalezionych analizach ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji, przyjmowano czas terapii wynoszący 5 lat, co w niniejszej analizie oznaczałoby [redacted]).

Ponadto ocena względem pozostałych komparatorów bazuje na wnioskach płynących z porównania pośredniego i zestawienia wyników, co cechuje się ograniczoną wiarygodnością i co wpływa na niepewność danych wejściowych do analizy ekonomicznej, w której

przy określonych parametrach wykazano [redacted] produktu leczniczego Suliqua względem trzech schematów [redacted]

Dla ostatniego z porównań wartość wskaźnika ICUR [redacted]

Według oszacowań wnioskodawcy wpływu na budżet, refundacja produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie ze [redacted] w I roku refundacji [redacted] w II roku refundacji. Natomiast w ocenie Agencji wynik ten jest niedoszacowany pod względem liczebności populacji, która mogłaby być objęta leczeniem oraz pod względem skutku finansowego.

Wzięto również pod uwagę dostępność w refundacji innych technologii lekowych o udokumentowanych korzyściach klinicznych oraz rekomendacje refundacyjne odnoszące się do analizowanej technologii z innych krajów, zarówno pozytywne, jak i negatywne.

Zwracano uwagę na wykazaną w bezpośrednim porównaniu (badanie LixiLan-L) wyższą skuteczność leku Suliqua w porównaniu do insuliny glargine oraz nie niższą skuteczność względem podawanych osobno składników leku (insuliny glargine i liksysenatydu).

Podkreślono jednak brak wystarczających korzyści w porównaniu z dotychczas refundowanymi opcjami terapeutycznymi w ocenianym wskazaniu oraz sugerowano obniżenie ceny produktu Suliqua do poziomu nieprzekraczającego łącznych kosztów leczenia osobnymi lekami (liksysenatydem i insuliną glargine).

Podsumowując powyższe argumenty objęcie refundacją produktu leczniczego Suliqua uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924, cena zbytu netto: [redacted]
- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948, cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted], lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, [redacted]

Problem zdrowotny

Cukrzyca 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.

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (Cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością): osób dorosłych; typu dorosłych u osób młodych (MODY); bez skłonności do ketozy; stabilna; typu 2.

- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż. Roczną zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., natomiast powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób, natomiast w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. Ok. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym są powikłania sercowo-naczyniowe.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- długodziałający analog insuliny (LAA) ± doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD);
- insulina bazalna (BI) + bolus 1–3 razy/dobę ± OAD;
- mieszanka insulinowa (MIX) ± OAD;
- mieszanka insuliny degludec i aspart (IDegAsp) ± OAD.

Dobór komparatorów uznano za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Suliqua stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych insuliny glargine, analogu insuliny bazalnej (wpływającej głównie na stężenie glukozy w osoczu na czczo) i liksyzenatydu, agonisty receptora GLP-1 (wpływającego głównie na poposiłkowe stężenie glukozy).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, wspomagająco z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w uzupełnieniu leczenia metforminą lub metforminą stosowaną z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2).

Wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania zarejestrowanego. Ogranicza populację docelową dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 do chorych z niepowodzeniem leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD).

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.

Populację docelową w analizach stanowią dorośli z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM), z HbA1c >7%, pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD).

Do analizy klinicznej włączono następujące badania pierwotne:

- LixiLan-L – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu złożonego z insuliny glargine i liksyzenatydu (IGlarLixi) względem insuliny glargine (IGlar) u dorosłych pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2, pomimo rozpoczętej insulinoterapii w połączeniu z maksymalnie 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (tj. metforminą, pochodnymi sulfonylomocznika, glinidami, dipeptydylo-peptydazą-4, lub inhibitorami kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych);
- SoliMix – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi względem insuliny dwufazowej aspart 30 (BIAsp 30) u dorosłych pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2, mimo leczenia BI w połączeniu z ≤ 2 OAD. W badaniu zakładano wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora (hipoteza non-inferiority dla zmiany HbA1c względem baseline).

Dodatkowo do analizy włączono 4 badania RCT celem przeprowadzenia porównania pośredniego IGLarLixi \pm OAD z IDegAsp \pm OAD (badanie BOOST) oraz ze schematami BI + bolus 1x/d \pm OAD (Tinahones 2014, LanScape) i BI + bolus 3x/d \pm OAD (Rosenstock 2008).

W analizie uwzględniono ponadto badania skuteczności praktycznej (3 badania: ENSURE, Star.ro, Kis 2021) oraz opracowania wtórne (11 przeglądów: CADTH 2019, Goldman 2017, Giosrgino 2020, Home 2020, Huthmacher 2020, Jammah 2021, Liakopoulou 2017, Maiorino 2018, Scott 2017, Home 2021, Trautmann 2018).

Jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach oceniono głównie zmianę HbA1c w ciągu 26/30 tygodni.

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi ryzyko popełnienia błędu systematycznego w domenach „Metoda randomizacji” (SoliMix), „Odstępstwa od przypisanych interwencji” (LixiLan-L, SoliMix) oraz „Selektywne raportowanie” (SoliMix) określono jako niejasne. W pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie.

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów, w przypadku większości domen stwierdzono niskie ryzyko popełnienia błędu. Niejasne ryzyko błędu stwierdzono w przypadku domeny „Metoda randomizacji” w badaniu BOOST, natomiast wysokie ryzyko błędu stwierdzono w badaniu Rosenstock 2008 w domenie: „Odstępstwa od przypisanych interwencji”.

Większość przeglądów systematycznych włączonych do analizy wnioskodawcy otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR II (Giorgino 2020, Goldman 2017, Home 2020, Huthmacher 2020, Jammah 2021). Przeglądy CADTH 2019 i Liakopoulou 2017 otrzymały ocenę wysoką.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD (badanie SoliMix)

W 26-tygodniowym okresie obserwacji w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii wykazano, że interwencja GlarLixi + OAD nie jest gorsza od przyjętego komparatora (BiAsp 30 + OAD) w zakresie zmiany HbA1c (LSM¹ = -0,24 [-0,39; -0,10], p<0,001).

Na korzyść GlarLixi + OAD względem komparatora wykazano istotną statystycznie (IS) redukcję:

- stężenia glukozy na czczo - FPG (LSM = -0,91 [1,47; -0,34]);
- masy ciała (LSM = -1,86 kg, 95%CI = [-2,28; -1,43]);
- średniej całkowitej dobowej dawki insuliny (LSM = -12,2 [-14,8; -9,7]).

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany jakości życia (kwestionariusz TRIM-D) wykazały wyższość wnioskowanej technologii względem BiAsp 30 + OAD we wszystkich analizowanych

¹ średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*)

domenach (wynik ogólny, obciążenie leczeniem, życie codzienne, leczenie cukrzycy, przestrzeganie zaleceń, zdrowie psychiczne).

Otrzymane wyniki analizy dla populacji europejskiej są zbieżne z wynikami analizy głównej.

Porównanie bezpośrednie IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD (badanie LixiLan-L)

W 30-tygodniowym okresie obserwacji wykazano IS przewagę IGlarLixi ± OAD nad IGlar ± OAD w zakresie:

- redukcji poziomu HbA1c (LSM = -0,5 [-0,6; -0,4]; p<0,001);
- redukcji masy ciała (LSM = -1,4 kg [-1,8; -0,9]; p <0,0001);
- kontroli 2-godzinnej PPG (LSM = -3,3 mmol/l [-3,9; -2,8]) i 7-punktowego SMPG (LSM = -0,9 mmol/l [-1,2; -0,6]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie redukcji poziomu FPG oraz w zakresie wzrostu średniej całkowitej dawki insuliny.

Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD

Uzyskano IS wyniki na korzyść terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu z IDegAsp ± OAD w zakresie:

- redukcji poziomu HbA1c (MD = -0,47 [-0,67; -0,27]);
- odsetka pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,69 [1,26; 2,27]) oraz ≤6,5% (RR = 1,87 [1,18; 2,96]);
- redukcji średniej masy ciała (MD = -1,73 kg [-2,40; -1,06]);

Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD

Uzyskano IS wyniki na korzyść terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu ze schematem BI + bolus 1x/d ± OAD w zakresie:

- redukcji poziomu HbA1c (MD = -0,44 [-0,63; -0,24]);
- odsetka pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,62 [1,22; 2,15]) oraz ≤6,5% (RR = 1,98 [1,15; 3,40]);
- redukcji średniej masy ciała (MD = -1,30 kg [-1,91; -0,69]).

Skuteczność praktyczna

Badania skuteczności praktycznej potwierdzają, że stosowanie IGlarLixi wiąże się z redukcją poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej dla około 6-miesięcznego okresu obserwacji, a także redukcją masy ciała.

Bezpieczeństwo

W badaniu SoliMix w 26-tygodniowym okresie obserwacji wykazano statystycznie istotną niższą częstość występowania epizodów hipoglikemicznych ogółem w grupie GlarLixi + OAD w porównaniu do BiAsp 30 + OAD (hipoglikemia ogółem: 31% vs 42%, hipoglikemia udokumentowana poziomu 1: 26% vs 39%). Natomiast w badaniu LixiLan-L w 30-tygodniowym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między IGlarLixi ± OAD a IGlar ± OAD w tym zakresie (objawowa udokumentowana hipoglikemia 40% vs 42%).

W porównaniu pośrednim IGLarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie, różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano jedynie w przypadku hipoglikemii nocnej dla porównania IGLarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD.

W badaniu SoliMix zdarzenia niepożądane ogółem występowały u porównywalnego odsetka pacjentów (33% vs 28%), natomiast w grupie przyjmującej ocenianą interwencję znacznie częściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10% vs 2%) i nudności (7% vs 0%). W badaniu LixiLan-L zdarzenia niepożądane ogółem również występowały u porównywalnego odsetka pacjentów w obu grupach, aczkolwiek odsetek ten był wyższy (52% vs 53%) niż w badaniu SoliMix. W grupie przyjmującej ocenianą interwencję znacznie częściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17% vs 8%), nudności (10% vs 1%) i wymioty (4% vs 1%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analiz jest brak długoterminowych danych. Wyniki z badań RCT pochodzą z 26 tygodniowego i 30-tygodniowego okresu obserwacji (w badaniach skuteczności praktycznej okres obserwacji był zbliżony).

Ponadto wnioski płynące z porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością, m.in. ze względu na różnice w definicji punktów końcowych między poszczególnymi badaniami.

Należy również zauważyć, że nie przedstawiono danych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym lub nerkowym, wynikających ze stosowania liksyzenatydu, podczas gdy dostępne rekomendacje, w omawianym wskazaniu, zwracają uwagę na konieczność monitorowania ryzyka sercowo-naczyniowego podczas leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022, ADA 2022, NICE 2022, Międzynarodowy panel ekspertów 2021 i 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, ESD/EASD 2019, ADA/EASD 2018).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej: płatnika oraz świadczeniobiorcy.

Wnioskowaną interwencję porównano z następującymi terapiami:

- mieszanki insulinowe + doustny lek przeciwcukrzycowy (MIX + OAD);
- długodziałające analogi insulin + doustny lek przeciwcukrzycowy (LAA + OAD);
- insulina degludec/insulina aspart + doustny lek przeciwcukrzycowy (IDegAsp + OAD);
- połączenie insuliny bazalnej z insuliną posiłkową raz dziennie + doustny lek przeciwcukrzycowy (BI + bolus 1x/d + OAD)
- połączenie insuliny bazalnej z insuliną posiłkową 3 razy dziennie + doustny lek przeciwcukrzycowy (BI + bolus 3x/d + OAD).

Dla porównania z BI + bolus 3x/d przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA) ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (przedstawiono jedynie zestawienie wyników w AKL).

W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków (insulinoterapii oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych),
- koszty pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi,
- koszty prewencji i leczenia powikłań choroby.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Suliqua będzie refundowany [redacted] [redacted] odpłatnością dla pacjenta.

CUA

Stosowanie produktu leczniczego Suliqua [redacted] w porównaniu do [redacted] [redacted] z perspektywy płatnika publicznego [redacted] Oszacowane wartości ICUR [redacted] wyniosły [redacted] dla porównania [redacted] dla porównania [redacted]

Wnioskowana technologia wg oszacowań [redacted]

CCA

Wyznaczony koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością jest [redacted] w przypadku wnioskowanej interwencji w porównaniu [redacted]

Oszacowane wartości cen progowych [redacted] w przypadku porównania [redacted]

W wariancie [redacted] prawdopodobieństwo, że wnioskowana terapia jest [redacted]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Jako ograniczenia analizy należy wymienić oparcie założeń modelu o wyniki porównania pośredniego (dla porównań z IDegAsp + OAD, BI + bolus 1x/d + OAD) oraz o zestawienie wyników (BI + bolus 3x/d + OAD), w związku z tym istnieje niepewność odnośnie wykazanej przewagi w skuteczności wnioskowanej terapii względem tych komparatorów.

Duża niepewność istnieje również w przypadku przyjęcia czasu trwania leczenia wnioskowaną interwencją wynoszący 3 lata. Wnioskodawca nie odnalazł danych, na podstawie których możliwe było określenie tego parametru, natomiast w modelu przyjęto tę wartość jako średni czas od rozpoczęcia leczenia cukrzycy typu 2 do intensyfikacji terapii. Warto jednak zauważyć, że w niektórych odnalezionych analizach ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji, przyjmowano czas terapii wynoszący 5 lat, co w niniejszej analizie oznaczałoby [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Przedstawiono poglądowe zestawienie 30-dniowych kosztów alternatywnych terapii, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w przeliczeniu na 1 pacjenta, bez uwzględniania efektów zdrowotnych. Miesięczny koszt produktu leczniczego Suliqua określono jako [REDAKTOWANE] spośród ocenianych interwencji.

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 2022 r., poz. 463 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.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

W analizie uwzględniono:

- koszty produktu leczniczego Suliqua;
- koszty insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych;
- koszty pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów na:

- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [redacted] płatnika publicznego:

- [redacted] w I roku refundacji,
- [redacted] w II roku refundacji.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji leczonej produktem leczniczym Suliqua po objęciu refundacją, na powyższe wpływa zarówno niepewność związana z liczebnością populacji docelowej, jak i niepewność związana z udziałami w rynku.

Stosowanie ocenianej technologii będzie zależało w dużej mierze od ceny leku dla pacjenta, w przypadku [redacted] produkt leczniczy Suliqua [redacted] z perspektywy pacjenta jest [redacted]

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne, zakładając alternatywną liczebność populacji stosującą produkt leczniczy Suliqua w populacji docelowej w oparciu o opinię ekspertów. W perspektywie płatnika publicznego [redacted] przyjęcie populacji wynoszącej 10 tys. w I roku oraz 20 tys. w II roku wiązało się z kosztami inkrementalnymi wynoszącymi odpowiednio [redacted] w I i II roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do 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 analizie uwzględniono produkty lecznicze, którym wygasa decyzja refundacyjna. O ile proponowane rozwiązanie zostanie osiągnięte, to oszacowane oszczędności w wysokości [] w ciągu dwóch lat umożliwią pokrycie kosztów związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 11 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2022);
- European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes (ESD/EASD 2019);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);
- American Diabetes Association (ADA 2022);
- American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE 2020);
- American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD 2019)
- International Diabetes Federation (IDF 2017);
- Canadian Diabetes Association (CDA 2020);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2018);
- Międzynarodowy panel ekspertów 2021 i 2022.

Według amerykańskich wytycznych ADA 2022 u pacjentów w pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insuliną bazową lub agonistą receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja leczenia przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (insulina glargine plus liksysenatyd (iGlarLixi) i insulina degludec plus liraglutyd (IDegLira)), co zwiększa skuteczność i trwałość efektu leczenia. Ponadto według AACE/ACE 2020 pacjenci, u których leczenie schematem opartym na insulynie podstawowej nie prowadzi do osiągnięcia kontroli glikemii, mogą odczuwać korzyści z dodania GLP-1 RA, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 (jeśli do tej pory nie były stosowane). Skojarzenie insuliny bazalnej z GLP-1 RA w postaci iniekcji może być bardziej skuteczne niż stosowanie związków doustnych. Dostępna jest mieszanina o ustalonym stosunku (FRC) insuliny bazowej i GLP-1 RA. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawka insuliny podstawowej może wymagać redukcji w celu uniknięcia hipoglikemii.

Według kanadyjskiego towarzystwa CDA 2020 u osób otrzymujących insulinę, u których nie osiągnięto docelowych wartości glikemii, należy dostosować dawki i/lub dodatkowo zastosować lek przeciwhiperglykemiczny. GLP-1 RA powinny być rozważane jako terapia add-on, przed rozpoczęciem podawania insuliny lub przed intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy glikemii, przynosząc potencjalne korzyści w zakresie utraty wagi i niższego ryzyka hipoglikemii w porównaniu do pojedynczego lub mnogiego wstrzyknięcia insuliny. Wytyczne wśród dostępnych leków przeciwhiperglykemicznych stosowanych w cukrzycy typu 2 wymieniają mieszaniny o stałym stosunku insuliny i GLP-1 RA (insulina degludec + liraglutyd, insulina glargine + liksysenatyd).

Powyższe rekomendacje są spójne z założeniami międzynarodowego panelu ekspertów z 2022 r. W sytuacji, gdy doustne leki hipoglikemizujące, GLP-1 lub insulina podstawowa w monoterapii nie

umożliwiają odpowiedniej kontroli glikemii, powinny być stosowane GLP-1 RA i insulina podstawowa w mieszaninie o stałym stosunku. Połączone schematy GLP-1 RA i insuliny są obecnie dostępne w postaci pojedynczych iniekcji.

Ponadto szkockie wytyczne z 2018 roku odwołują się do zarządzenia z 2017 r. w którym SIGN z uwagi na udowodnioną poprawę ogólnej i poposiłkowej hiperglikemii, zaleca stosowanie połączenia liksyzenatydu z insuliną glargine U100 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Konsensus American Diabetes Association (ADA) i The European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2019 r. nie omawia wykorzystania skojarzenia insuliny i GLP-1 RA u dorosłych z cukrzycą typu 2 i stanowi uaktualnienie wytycznych z ADA/EASD z 2018 r., które rozważają schemat: BI+GLP-1. W dokumencie z 2018 r. autorzy rekomendują połączenie GLP-1 RA z analogami insuliny podstawowej (liraglutyd/degludec; liksyzenatyd/glargine) jako terapii o bardzo wysokiej skuteczności. Zastosowanie takiego schematu zwiększa bowiem skuteczność w kontroli glikemii i redukuje liczbę działań niepożądanych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipoglikemia) w porównaniu do insuliny ludzkiej (izofanowej), jednocześnie generując bardzo wysokie koszty leczenia i mniejszą utratę masy ciała niż w monoterapii.

Międzynarodowe zalecenia International Diabetes Federation z 2017 r. omawiają zastosowanie kliniczne mieszanin o ustalonym stosunku insuliny długodziałającej i agonisty receptora GLP-1, zaznaczając, że GLP-1 RA nie zawsze osiągają najwyższą skuteczną dawkę, w sytuacji gdy insulina długodziałająca jest podawana stopniowo, aby osiągnąć cel terapeutyczny stężenia glukozy na czczo, bez ryzyka hipoglikemii. Wyżej wymieniona mieszanina zapobiega przybieraniu masy ciała w porównaniu do monoterapii insuliną.

W dokumencie NICE 2015 (aktualizacja rekomendacji w 2022 r.) autorzy rozważają oferowanie pacjentom terapii skojarzonej z użyciem GLP-1 RA i insuliny pod warunkiem objęcia opieką specjalistyczną i stałym wsparciem ze strony multidyscyplinarnego zespołu konsultantów. Europejskie wytyczne ESD/EASD z 2019 r. nie odnoszą się do stosowania preparatów złożonych zawierających insulinę bazową i GLP-1 RA.


Autorzy wszystkich wytycznych podkreślają, że leczenie powinno być zindywidualizowane na potrzeby konkretnego pacjenta. Cukrzyca typu 2 ma charakter postępujący i wymaga intensyfikacji terapii na różnych jej etapach.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (szkocką SMC 2020, norweską NMA 2018 i szwedzką TLV 2017), 1 pozytywną warunkowo (kanadyjską CADTH 2019) oraz 3 rekomendacje negatywne (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2020 i australijską PBAC 2018).

Autorzy rekomendacji pozytywnych zwracali uwagę na wykazaną w bezpośrednim porównaniu (badanie LixiLan L) wyższą skuteczność leku Suliqua w porównaniu do insuliny glargine, nie niższą skuteczność względem podawanych osobno składników leku (insuliny glargine i liksyzenatydu) oraz niższe koszty podania preparatu Suliqua, które wynikają m.in. z wykorzystania do tego celu jednej (a nie dwóch) ampułkostrzykawkę.

W rekomendacjach negatywnych wskazywano na brak wystarczających korzyści w porównaniu z dotychczas refundowanymi opcjami terapeutycznymi w ocenianym wskazaniu, natomiast agencja CADTH uzależniła pozytywną rekomendację od obniżenia ceny leku Suliqua do poziomu nieprzekraczającego łącznych kosztów leczenia osobnymi lekami (liksyzenatydem i insuliną glargine).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Suliqua (insulina glargine + liksyzenatyd) jest finansowany w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.05.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.785.2022.2.JDZ, PLR.4500.786.2022.2.JDZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Suliqua (insulina glargine + liksyzenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7% 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Suliqua (insulina glargine + liksyzenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Suliqua (insulina glargine + liksyzenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%
2. Raport nr OT.4330.3.2022 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksyzenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%