



Rekomendacja nr 121/2021

z dnia 18 października 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny 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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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, **wyłącznie pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

Semaglutyd (produkt leczniczy Ozempic, roztwór do wstrzykiwań) jest objęty refundacją i jest finansowany (w węższym niż wnioskowane) wskazaniu w brzmieniu: cukrzyca 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 \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto, w dniu 12 lutego 2021 produkt leczniczy



Ozempic (semaglutyd) uzyskał warunkowo pozytywną rekomendację w zakresie jego finansowania (Rekomendacja nr 14/2021) w populacji tożsamej z ocenianą w niniejszym wniosku dla leku Rybelsus (semaglutyd w postaci tabletek).

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c w porównaniu zarówno do placebo, stosowanego z insuliną i metforminą, jak i w porównaniu do inhibitorów SGLT-2. Należy natomiast podkreślić, że nie dla wszystkich punktów końcowych, w tym odnoszących się do osiągnięcia HbA1c<7% czy redukcji masy ciała, uzyskano istotną statystycznie przewagę wyników względem inhibitorów SGLT-2.

Niewątpliwie ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wnioskowania w oparciu o wyniki badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Rybelsus do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT -2.

Uwzględniono również oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że

[redacted]

Z kolei wyniki analizy

wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują

[redacted]

Niemniej należy zauważyć, iż zużycie leku oszacowane na podstawie wskazań i danych o populacji, która może zastosować ten lek, jest wielokrotnie wyższe niż przedstawiają to oszacowania wnioskodawcy (ok. 60 tys. pacjentów przy ewentualnym objęciu refundacją zyskuje uprawnienie do refundacji leku ze względu na przyjęte wskazania, a powyższy wynik przedstawiono dla populacji [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji).

Ze względu na spodziewany wpływ na budżet płatnika, wielokrotnie wyższy niż zaprognozowano w analizach wnioskodawcy, zasadne jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowity wpływ na budżet płatnika z tytułu refundacji ww. technologii.

W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Rybelsus (semaglutyd) **wyłącznie pod warunkiem** [redacted]

Przedmiot wniosku

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

- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544; cena zbytu netto: [REDACTED]
- Rybelsus (semaglutid), tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551; cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDACTED], lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w istniejącej grupie limitowej: „252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1”.

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. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

Alternatywna technologia medyczna

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

w grupie chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, bez insuliny (ang. *oral antydiabetics agents*, OAD):

- inhibitory SGLT-2 (z ang. *sodium-glucose co-transporter-2*),
- agoniści receptora GLP-1 (z ang. *glucagon-like peptide 1*).

w grupie chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną:

- intensyfikacja leczenia insuliną.

Należy zauważyć, że wybrane komparatory częściowo odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną. W opinii Agencji poza lekami z grupy inhibitorów SGLT-2 oraz insulinoterapią, wśród komparatorów powinien znaleźć się również inhibitor alfa-glukozydazy – akarboza.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Rybelsus zawiera semaglutyd, który pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rybelsus jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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 chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej metforminą±pochodną sulfonylomocznika lub insuliną bazową±metforminą, z wyjściowym HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo – naczyniowym.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne:

- PIONEER 8 – badanie randomizowane przeprowadzone wśród 731 nieskutecznie leczonych chorych z cukrzycą typu 2. W badaniu bezpośrednio porównano semaglutyd (SEM) podawany doustnie z placebo (PLC) jako terapię dodaną do leczenia insuliną (INS) w monoterapii lub dodaną do metforminy (INS + MET): SEM + INS ± MET vs PLA + INS ± MET.

Dodatkowo włączono randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie semaglutylidu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PIONEER 6).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika.

Porównanie semaglutynu z inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 przedstawiono na podstawie opracowań wtórnych:



- Nuho 2019 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu podawanego doustnie w dawce 14 mg w porównaniu z agonistami receptora GLP-1 podawanymi podskórnie u chorych z cukrzycą typu 2, którzy uprzednio otrzymywali 1-2 doustne leki przeciwcukrzycowe.

W analizie uwzględniono ponadto 2 dodatkowe opracowania wtórne (Li 2021, Avgerinos 2020).

W badaniach pierwotnych oceniono następujące pierwszorzędowe punkty końcowe:

- zmiana HbA1c (PIONEER 8);
- czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu (PIONEER 6).

W badaniu PIONEER 8 oceniono jakość życia za pomocą kwestionariuszy: SF-36v2 (ang. *Short Form Health Survey; Acute Version*), DTSQ (ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*), IWQOL – Lite CT (ang. *Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version*).

Ocenę wiarygodności badania PIONEER 8 przeprowadzono za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration oraz z wykorzystaniem kryteriów skali Jadad (5-punktowej). Badanie uzyskało 5 punktów w skali Jadad, a przeprowadzona analiza badania wg Cochrane wykazała niskie lub nieznanne (w domenach ukrycie kodu randomizacji oraz zaślepienie oceny efektów) ryzyko błędu systematycznego. Opracowania wtórne: Nuho 2019 oraz [redacted] charakteryzowały się [redacted] wg skali AMSTAR 2.

Skuteczność

PIONEER 8, SEM 7 mg i SEM 14 mg vs PLC (przedstawiono wyniki dla populacji *trial product estimand*¹)

Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupach SEM 7 mg i 14 mg stosowanych razem z MET i INS po 52 tygodniach obserwowano statystycznie istotną (IS) większą redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej: HbA1c, stężenia glukozy na czczo w osoczu: FPG, stężenia glukozy w osoczu wg samodzielnego pomiaru: SMPG, masy ciała, wskaźnika BMI i obwodu talii oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku (tylko przy dawce 7mg, wynik na granicy IS) w porównaniu do grupy otrzymującej PLC razem z MET i INS:

- SEM 7 mg vs PLC (dostosowanie INS):
 - HbA1c: MD=-0,9% [95% CI: -1,1; -0,6], p<0,0001;
 - FPG: MD=-1,15 mmol/L [95%CI: -1,72; -0,59], p<0,0001;
 - SMPG: MD=-1,0 mmol/L [95%CI: -1,5; -0,5], p<0,0001;
 - Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,6 mmol/L [95%CI: -1,1; -0,2], p=0,0083
 - Masa ciała: MD=-5,5 kg [95%CI: -4,5; -2,6], p<0,0001;

¹ Analiza *trial product estimand* oceniała efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów przy założeniu, że wszyscy kontynuowali przyjmowanie produktu badanego przez cały planowany czas trwania badania i nie stosowali leków doraźnych.

- BMI: MD=-1,3 kg/m² [95%CI: -1,7; -0,9], p<0,0001;
- Obwód talii: MD=-2,2 cm [95%CI: -4, 2; -2,1], p<0,0001.
- SEM 14 mg vs PLC (dostosowanie INS):
 - HbA1c: MD=-1,2 % [95% CI: -1,5; -1,0], p<0,0001;
 - FPG: MD=-1,53 mmol/L [95%CI: [-2,09; -0,97], p<0,0001;
 - SMPG: MD=-1,4 mmol/L [95%CI: -1,8; -0,9], p<0,0001;
 - Masa ciała: MD=-4,9 kg [95%CI: -5,9; -3, 9], p<0,0001;
 - BMI: MD=-1,8 kg/m² [95%CI: -2,2; -1,5], p<0,0001;
 - Obwód talii: MD=-4,7 cm [95%CI: -5,8; -3,6], <0,0001.

Ocena jakości życia

W grupie SEM 7 mg i SEM 14 mg po 52 tygodniach zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy pomocy kwestionariusza SF36v2 oraz istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia, rekomendacji terapii czy kontynuacji terapii, ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ.

W grupie SEM 7 mg nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy ocenianą technologią a intensyfikacją leczenia insuliną w zakresie wpływu na redukcję masy ciała badanego za pomocą kwestionariusza IWQOL-Lite CT. Natomiast w grupie SEM 14 mg zanotowano IS większą poprawę ogólnego wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite CT oraz wyniku w domenie psychospołecznej.

PIIONEER 6

Nie osiągnięto istotności statystycznej pomiędzy leczeniem semaglutydem a PLC w zakresie oceny ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu (HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,11], p=NS).





Nuhoho 2019, porównanie pośrednie SEM 14 mg vs agoniści GLP-1

Nie wykazano przewagi stosowania SEM 14 mg w porównaniu do innych agonistów GLP-1 (podawane podskórnie) w zakresie kontroli glikemii (redukcja HbA1c, odsetek chorych osiągających HbA1c<7%, HbA1c≤6,5%) oraz wpływu na układ sercowo-naczyniowy (redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego).

Stosowanie SEM 14 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała u chorych z cukrzycą niż stosowanie dulaglutynu 1,5 mg.

Avgerinos 2020 Li 2021

Wyniki analizy skuteczności pozostałych przeglądów są spójne z wynikami badania PIONEER 8 i również wskazują na skuteczność semaglutynu względem placebo w zakresie redukcji poziomu HbA1c i masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2, należy jednak zauważyć, że dotyczą m.in. tych samych badań, które zostały włączone do analizy klinicznej.

Bezpieczeństwo

PIONEER 8 (SEM 7 mg i SEM 14 mg vs PLC)

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych semaglutynem 14 mg, 7 mg i leczonych insuliną (intensyfikacja leczenia).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE ang. *adverse event*) prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych leczonych SEM 14 mg oraz 7 mg w porównaniu z komparatorem.

Nudności, biegunka, zmniejszony apetyt i wymioty występowały istotnie statystycznie częściej w grupie semaglutynu 14 mg oraz 7 mg w porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną.

Zaparcia i dyskomfort jamy brzusznej istotnie statystycznie częściej występowały w grupie semaglutynu 7 mg w porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną.

Nadciśnienie tętnicze występowało z istotnie statycznie mniejszą częstością w grupie SEM 14 mg niż w grupie leczonych insuliną.

NMA 2019 (SEM 7 mg i SEM 14 mg vs SGLT-2)

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia u chorych stosujących SEM i inhibitory SGLT-2 były zbliżone, za wyjątkiem porównania SEM w dawce 14 mg

względem CANA, gdzie stosowanie SEM częściej wiązało się z przerwaniem leczenia z powodu AEs: SEM vs CANA: OR=2,57 [95%CI: 1,17; 5,67], $p < 0,05$.

Nuhoho 2019 (SEM 14 mg vs GLP-1)

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących semaglutyd 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1 były zbliżone (brak IS różnic uzyskanych wyników).

Avgerinos 2020 Li 2021 (SEM 7 mg i SEM 14 mg vs PLC)

Wyniki analizy bezpieczeństwa pozostałych przeglądów są spójne z powyższymi wnioskami. W Li 2021 wskazuje się na brak zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, hipoglikemii, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca czy udaru. Natomiast w przeglądzie Avgerinos 2020 zwraca się uwagę na zwiększoną częstość występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania SEM.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest fakt, że analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą. Nie wyodrębniano wyników dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym, tj. 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 zdefiniowaną jako BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej ma wpływ również brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i innych agonistów GLP-1 po nieskuteczności terapii metforminą \pm pochodną sulfonilomocznika.

Ponadto do analizy nie włączono żadnego badania efektywności praktycznej dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

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 155 514 PLN (3 x 51 838 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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 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.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- semaglutydu (SEM);
- komparatorów tj. inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny) i insuliny;
- doustnych leków przeciwcukrzycowych, tj. metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu);
- insuliny i igieł do insulinoterapii;
- nakłuwaczy i pasków do oznaczania glikemii;
- leczenia powikłań cukrzycowych;
- innego postępowania medycznego w leczeniu cukrzycy (leczenie towarzyszące, diagnostyka inne parametry).

Wyniki przedstawiono dla dwóch subpopulacji:

- dla chorych leczonych nieskutecznie ≥ 2 OADs;
- dla chorych leczonych nieskutecznie insuliną bazową w skojarzeniu z ≥ 1 OAD.

Populacja leczona nieskutecznie ≥ 2 OADs



[REDACTED]

Populacja leczona nieskutecznie insuliną bazową skojarzoną z ≥ 1 OAD

[REDACTED]

Ograniczenia

Wnioskodawca opiera swoją analizę ekonomiczną na internetowym modelu IMS CORE. Centralny, sieciowy charakter aplikacji nie pozwala na sprawdzenie przeprowadzonych obliczeń, wobec czego dane wejściowe nie mogły zostać zweryfikowane.

W populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD w zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto empagliflozynę. Natomiast pozostałe inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę i dapagliflozynę) uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości.

Ponadto w analizie pominięto semaglutyd w dawce 3 mg.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

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 2021 r., poz. 523 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 brakiem wykazania przewagi terapii semaglutydem nad refundowaną terapią alternatywną we wnioskowanej populacji, w randomizowanym badaniu klinicznym, zachodzą okoliczności, o których mowa w 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 nabycia substancji czynnych – semaglutylu, insuliny, metforminy, pochodnej sulfonilomocznika i leków z grupy inhibitorów SGLT-2; podania insuliny oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów na:

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Rybelsus (semaglutyl) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji, w której wnioskowany lek miałby być stosowany. Z największą niepewnością wiążą się parametry oparte na prognozach

i założeniach wnioskodawcy dotyczące odsetka pacjentów skłonnych do współpłacenia oraz udziału rynku semaglutydu podawanego doustnie.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych. Niemniej należy zauważyć, iż zużycie leku oszacowane na podstawie wskazań i danych o populacji, która może zastosować ten lek, jest wielokrotnie wyższe niż przedstawiają to oszacowania wnioskodawcy. Niepewnością obarczone jest również prognozowanie horyzontu czasowego, w jakim nastąpi wysycenie populacji.

Ze względu na spodziewany wpływ na budżet płatnika, wielokrotnie wyższy niż zaprognozowano w analizach wnioskodawcy, zasadne jest wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowity wpływ na budżet płatnika z tytułu refundacji ww. technologii.

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.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2021);
- European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD 2019);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020);
- World Health Organization (WHO 2020);
- American Diabetes Association (ADA 2021);

- American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE 2020);
- Australian Diabetes Society (ADS 2020);
- American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD 2019)
- American College of Physicians (ACP 2017/2018);
- Diabetes Canada (DC 2018);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2017);
- International Diabetes Federation (IDF 2017).

Rekomendacje są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Podstawą poprawy stanu zdrowia jest postępowanie nefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina. Wszystkie rekomendacje wskazują, że wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące.

Preparaty agonistów receptora GLP-1 są zalecane w większości odnalezionych wytycznych do stosowania u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje otyłość oraz u pacjentów ze zdiagnozowanym ryzykiem sercowo naczyniowym.


Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne warunkowe – CADTH 2021, NCPE 2021, SMC 2020, ZN 2020 oraz jedną rekomendację negatywną – HAS 2020.

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczą wskazania zawężonego względem wskazania rejestracyjnego i obejmują stosowanie semaglutydu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, albo w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewskazane. W jednej z odnalezionych rekomendacji – ZN 2020, odniesiono się do stosowania niniejszego produktu u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m².

W rekomendacjach pozytywnych warunki wskazujące na zasadność refundacji dotyczą głównie zastosowania wnioskowanej technologii w połączeniu z innymi OAD lub w schemacie z insuliną bazową, a także w połączeniu z metforminą lub innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi i gdy cena jest nie wyższa niż dotychczas stosowane terapie.

W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niewystarczające dane dotyczące skuteczności ocenianej technologii (planowana ponowna ocena w 2021 roku).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Rybelsus (semaglutyd) jest finansowany w  krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.796.2021.4.JDZ, PLR.4500.797.2021.4.JDZ, PLR.4500.798.2021.4.JDZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku w sprawie oceny 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

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2021 z dnia 18 października 2021 roku w sprawie oceny 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
2. Raport nr OT.4230.16.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego 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