



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 66/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku
w sprawie oceny leku Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu:
leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań, 300 j/ml, 10 wstrzykiwaczy 1,5 ml SoloStar, GTIN: 05909991231538, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3 i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Substancją czynną produktu leczniczego Toujeo jest insulina glargine (Gla-300) - insulina bazalna przeznaczona do stosowania raz na dobę.

Produkt leczniczy Toujeo nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości, natomiast kilkakrotnie oceniano inne produkty (Lantus, Abasaglar) zawierające insulinę glargine (Gla-100) we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego. W przypadku tych leków (zarówno Lantus, jak i Abasaglar) Rada uznała za zasadną refundację u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH przez co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub w przypadku stosowania insuliny NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Jednocześnie Rada wyraziła negatywną opinię w sprawie rozszerzenia refundacji na całą populację pacjentów w cukrzycą typu 2, niezależnie od wcześniejszego leczenia (ORP nr 264,265/2014 z dn. 8 września 2014r., ORP nr 101/2016 z dn. 26 września 2016r.).

Biorąc pod uwagę cukrzycę typu 2, produkt leczniczy Toujeo, podobnie jak inne leki zawierające insulinę glargine, jest aktualnie refundowany we wskazaniach: „Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi

epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)”.
Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie zakresu refundacji produktu leczniczego Toujeo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 do wszystkich dorosłych pacjentów, czyli bez ww. ograniczeń. Wnioskowane wskazanie mieści się w zakresie zarejestrowanego wskazania.

Dowody naukowe

Wytyczne towarzystw naukowych (PTD 2023, ADA 2023, ADA-EASD 2022) rekomendują u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie długo działających analogów insuliny nad stosowaniem insuliny NPH ze względu na niższe ryzyko występowania hipoglikemii, zwłaszcza hipoglikemii nocnej. Wytyczne wskazują, że przy wyborze farmakoterapii należy kierować się podejściem spersonalizowanym biorąc pod uwagę współistniejące choroby, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp do leków, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje pacjenta (ADA 2023, PTD 2023, ADA-EASD 2023, NICE 2022).

Do klinicznej analizy skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 wybrano następujące technologie alternatywne:

- *w populacji nieleczonej uprzednio insuliną (TN, ang. treatment-naïve):*
 - *insulina NPH + doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD),*
 - *mieszanki insulinowe (MIX) ± OAD;*
- *w populacji już leczonej insuliną (TE, ang. treatment experienced):*
 - *insulina NPH ± bolus ± OAD,*
 - *MIX ± OAD.*

Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia obowiązujących zapisów refundacyjnych dla Gla-300, dlatego jako komparatorów nie uwzględniono innych preparatów z grupy długodziałających analogów insulin (LAA), które obecnie są finansowane w analogicznym wskazaniu jak Gla-300, tj. Gla-100, insulina detemir oraz mieszanka insuliny degludec z insuliną aspart.

W badaniu Ling 2021, jedynym bezpośrednio porównującym Gla-300 + OAD względem NPH + OAD, w populacji TN, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej średnią zmianą HbA1c oraz zmianą stężenia glukozy na czczo (FPG). Nie stwierdzono też różnic w zakresie przyrostu masy ciała. W grupie stosującej Gla-300 wykazano istotnie mniejsze ryzyko i/lub częstość występowania hipoglikemii nocnej, jak i hipoglikemii ogółem. Jednocześnie w grupie Gla-300 stwierdzono istotnie zwiększone zapotrzebowanie na insulinę. W badaniu nie została wykonana analiza bezpieczeństwa. Badanie to zostało przeprowadzone na nielicznej (n=49), wyłącznie azjatyckiej populacji, co stanowi istotne

ograniczenie. Pacjenci o pochodzeniu azjatyckim, w porównaniu do populacji kaukaskiej, charakteryzują się mniejszą masą ciała, mniejszym BMI, a także odmienną skutecznością insulinoterapii (Vale Moreira 2021, Davidson 2013).

Analiza kliniczna, poza jednym ww. badaniem RCT, opiera się na porównaniach pośrednich, tj. w populacji TN: Gla-300 + OAD vs NPH + OAD, Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD, natomiast w populacji TE: Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD, Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD. Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem komparatorów wskazuje ogólnie, że terapia Gla-300 wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem; jednocześnie powoduje większe zapotrzebowanie na insulinę. Natomiast biorąc pod uwagę kontrolę glikemii, nie stwierdzono znaczących różnic. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią insuliną Gla-300 a technologiami alternatywnymi.

Problem ekonomiczny

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są m.in. z: uwzględnieniem charakterystyki początkowej populacji nieodpowiadającej warunkom polskim, określeniem wielkości populacji docelowej, zużyciem innych leków, pominięciem części kosztów (igły do insulinoterapii), oszacowaniem udziałów w rynku, a także rozpowszechnieniem preparatu Toujeo w scenariuszu nowym. Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Toujeo w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego będzie związane ze wzrostem wydatków całkowitych w wariancie bez RSS i spadkiem wydatków całkowitych w wariancie z RSS, natomiast w perspektywie wspólnej będzie związane ze wzrostem wydatków całkowitych zarówno w wariancie bez RSS, jak i w wariancie z RSS.

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2015/2018, NCPE 2015, PBAC 2015, SMC 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwrócono uwagę na podobną skuteczność do insuliny glargine 100 j/ml (Lantus). Dokument HAS 2015/2018 zaznacza, że Toujeo jest lekiem drugiego rzutu w cukrzycy typu 2 stanowiąc alternatywę dla insuliny NPH, jeśli istnieje ryzyko ciężkiej nocnej hipoglikemii. W dokumencie SMC 2015 wskazano warunki refundacji zawężone do chorych z nawracającymi epizodami hipoglikemii oraz do pacjentów wymagających profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu iniekcji.

Główne argumenty decyzji

- Brak nowych dobrej jakości danych klinicznych uzasadniających zmianę aktualnych wskazań refundacyjnych,
- Liczne ograniczenia analizy ekonomicznej nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii.

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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.8.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Toujeo (insulina glargine) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych”; data ukończenia: 6 czerwca 2023.