



**Stanowisko nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.
w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®)
w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:

- zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;
- zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny detemir (IDet) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IDet zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy.

Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IDet w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-1/CK/08) z dnia 3 stycznia 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie insuliny detemir (Levemir Penfill®) w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Cukrzyca według definicji Światowej Organizacji Zdrowia jest chorobą metaboliczną o różnorodnej etiologii, która charakteryzuje się przewlekłą hiperglikemią z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białka, wynikającą z defektu sekrecji insuliny, nieprawidłowego działania insuliny bądź współistnienia obu tych mechanizmów. [1]

W zależności od patomechanizmu schorzenia wyróżnia się następujące rodzaje cukrzycy:

- cukrzyca typu 1 (destrukcja komórek β; wiodąca do bezwzględnego deficytu insuliny),
- cukrzyca typu 2 (od przewagi insulinooporności ze względnym deficytem insuliny do przewagi deficytu insuliny i umiarkowanej insulinooporności),

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



- inne typy cukrzycy (wywołane przez inne zespoły chorobowe),
- cukrzyca ciężarnych (GDM). [2]

Obecnie w Polsce żyje ponad 2 miliony ludzi chorych na cukrzycę. Około 30-40% chorych nie jest zdiagnozowanych, natomiast u ponad 4 milionów ludzi mogą występować stany przedcukrzycowe. [3] Według danych GUS w populacji powyżej 14. r. ż. cukrzycę ma 4,1% kobiet i 3,4% mężczyzn, co daje około 1,3 mln chorych. 90% przypadków stanowi cukrzyca typu 2. Wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 wynosi w naszym kraju dla populacji wielkomiejskiej 4–7% oraz 2-4% dla pozostałej ludności. [2]

Obecna standardowa terapia

W leczeniu chorych na cukrzycę stosowana jest odpowiednia dieta i leczenie farmakologiczne polegające na przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych lub insuliny. Pozwala to na uzyskanie zbliżonych do prawidłowych wartości stężenia glukozy we krwi. W intensywnej insulinoterapii zaleca się stosowanie przed snem insuliny o przedłużonym działaniu (insulina NPH), której stosowanie można uznać za terapię standardową do porównania z technologią proponowaną we wniosku. [5,6]

Proponowana terapia

IDet jest długodziałającym, bezszczytowym analogiem insuliny. Stosowana jest w skojarzeniu z insuliną krótkodziałającą podawaną w okresie okołoposiłkowym. Preparat podawany jest podskórnie. Całkowity czas działania leku sięga 24 godzin, maksymalne działanie lek osiąga po 6-8 godzinach. Lek podawany jest 1-2 razy dziennie, dawkowanie jest ustalane indywidualnie. [4]

Skuteczność proponowanej terapii

Wnioskodawca nie przedstawił wiarygodnych danych na temat skuteczności IDet w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych zarówno u chorych z cukrzycą typu 1 jak i 2, w tym oceny jakości życia pacjentów poddanych wnioskowanej terapii. Ryzyko względne retinopatii wyliczone na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę danych z przeglądu COMPUS, nie różniło się istotnie statystycznie u chorych z 1 typem cukrzycy.

Metaanaliza wnioskodawcy, obejmująca 7 niezależnych badań, wskazuje na istotną statystycznie przewagę IDet nad insuliną NPH w obniżaniu poziomu insuliny glikowanej (HbA1C), u chorych na cukrzycę typu 1. Jednakże w przeglądzie kanadyjskim, nie stwierdzono przewagi IDet nad insuliną ludzką w końcowych poziomach HbA1C, zarówno analizując wszystkie badania łącznie, jak i w podgrupach, niezależnie od insuliny (aspart lub HI) użytej jako bolus. [7] Ponadto w metaanalizie wnioskodawcy uwzględniono badanie [8], odbiegające metodologicznie od pozostałych badań pod względem rodzaju porównywanych interwencji tj. IDet z insuliną aspart vs. insulina ludzka z insuliną krótkodziałającą (IDet+aspart vs NPH+HI). Badanie to wskazuje na istotną różnicę w średnich poziomach hemoglobiny glikowanej na korzyść IDet. Porównanie [7] dwóch długodziałających analogów insuliny (IDet + aspart vs insulina glargina + aspart), nie wykazało istotnej różnicy w średnich poziomach HbA1C w obu badanych grupach.

Analiza wnioskodawcy wskazuje na brak istotnie statystycznej przewagi IDet nad insuliną NPH w obniżaniu poziomu insuliny glikowanej, u pacjentów z 2 typem cukrzycy. W odnalezionych przeglądach [7,9] kontrola glikemii w grupie pacjentów otrzymujących jednocześnie różne doustne leki przeciwcukrzycowe mierzona poziomem HbA1C istotnie faworyzowała insulinę NPH. W badaniach porównujących IDet + aspart vs NPH + aspart i IDet + aspart vs NPH + HI nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy interwencjami zarówno w poziomie hemoglobiny glikowanej, jak i w proporcji osób które osiągnęły poziom HbA1C $\leq 7\%$. Poziom glukozy na czczo nie różnił się istotnie pomiędzy IDet, insuliną glargine i NPH, zarówno w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę jak i w odnalezionym przeglądzie systematycznym. [7]

Bezpieczeństwo terapii

Do najczęstszych powikłań związanych ze stosowaniem IDet zaliczyć należy epizody hipoglikemii. W cukrzycy typu 1 stosowanie IDet przyczyniało się do istotnego obniżenia częstości epizodów hipoglikemii nocnej u dzieci i młodzieży. [7] Według analizy wnioskodawcy, skumulowane ryzyko względne dla przypadków ciężkiej hipoglikemii u dorosłych było niższe w grupie otrzymującej IDet w porównaniu do NPH, przy czym tylko jedno z badań wykazało istotność statystyczną. Hipoglikemia ciężka i nocna występowały istotnie rzadziej w przy stosowaniu IDet. [7]

W cukrzycy typu 2 stosowanie IDet istotnie obniżało ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej [7] i obniżało ryzyko hipoglikemii ogółem [9] u osób stosujących IDet.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, że w cukrzycy typu 1 inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastąpieniu terapii NPH leczeniem z zastosowaniem insuliny Levemir Penfill® wyniesie ok. 161 tys. zł. W cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z insuliną krótkodziałającą/szybkodziałającą inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastąpieniu terapii NPH leczeniem z zastosowaniem insuliny Levemir Penfill® wyniesie ok. 603 tys. zł., a w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, zastępując terapię NPH insuliną Levemir Penfill® ok. 73 tys. zł.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego zakładu, że wprowadzenie insuliny Levemir Penfill® na listy leków refundowanych z limitem ustalonym na jej poziomie spowodują wzrost dotychczasowych kosztów ponoszonych przez płatnika, który będzie się wahał w granicach 3,32 mln zł (scenariusz zakładający populację pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, z udokumentowanymi stanami ciężkiej hipoglikemii w nocy) do 55,73 mln zł (scenariusz zakładający, że wszyscy chorzy leczeni w schemacie IIT w Polsce będą otrzymywali Levemir Penfill® jako insulinę podstawową).

Piśmiennictwo:

1. Definition, Diagnosis and Classification Of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation.
2. Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4.
3. International Diabetes Federation. Diabetes. The policy puzzle: towards benchmarking in the EU 25.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir Penfill.
5. Stanowisko eksperckie w sprawie finansowania leku ze środków publicznych- prof. zw. dr hab. Władysław Grzeszczak.
6. Stanowisko eksperckie w sprawie finansowania leku ze środków publicznych- prof. dr hab. Krzysztof Strojek.
7. Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92 COMPUS Volume 2, Issue 1 March 2008
8. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K. K. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. Diabetologia (2004) 47:622–629
9. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.