



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu II
w ramach wykazu leków refundowanych**

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.

Uzasadnienie stanowiska

Eksenatyd jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków działających na mechanizm uwalniania insuliny przez białko GIP. Eksenatyd wykazuje lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi. W świetle nowych danych na temat bezpieczeństwa, zawartych w analizie dostarczonej przez wnioskodawcę, w których nie potwierdzono istotnego związku pomiędzy stosowaniem eksenatydu a występowaniem ostrego krwotocznego zapalenia trzustki, Rada Konsultacyjna rekomenduje wpisanie preparatu eksenatyd (Byetta®) na listę leków refundowanych. Dla osiągnięcia kontroli nad przepisywaniem tak drogiego preparatu, RK rekomenduje zastosowanie 50% odpłatności.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-77/GB/09 z dnia 28 września 2009 r.

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2 jest przewlekłą chorobą endokrynologiczną polegającą na nieadekwatnym wydzielaniu insuliny przez trzustkę, w odpowiedzi na wzrost glikemii w surowicy krwi, bądź też wtórnej oporności tkanek docelowych na insulinę. Przewlekła hiperglikemia, występująca w nieleczonej cukrzycy, doprowadza do mikro- i makroangiopatii, nefropatii, neuropatii oraz uszkodzenia narządu wzroku. Przekłada się to bezpośrednio na zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, cukrzycową chorobę nerek, „stopę cukrzycową”, upośledzenie widzenia, czego skutkiem jest znaczne obniżenie jakości życia i zwiększona śmiertelność. Cukrzyca typu 2 jest chorobą epidemiczną. Szacuje się, że w Polsce wg danych z 2002 roku na cukrzycę choruje 1,6 mln osób (badanie Natpol Plus).^{1,2}

Obecna standardowa terapia

Leczenie chorych z cukrzycą typu 2 musi uwzględniać zarówno kontrolę glikemii, jak i schorzeń towarzyszących oraz następstw cukrzycy, które bezpośrednio wpływają na jakość i długość życia. Pierwszym rzutem leczenia, mającym na celu kontrolę glikemii w cukrzycy typu 2, jest modyfikacja stylu życia, poprzez stosowanie diety i aktywność fizyczną, które mają doprowadzić do zmniejszenia masy ciała i obniżenia insulinoporności tkanek docelowych. W razie nieskuteczności zmiany stylu życia, standardem w leczeniu farmakologicznym jest stosowanie doustnych leków hipolikemizujących



- metforminy, pochodnych sulfonilomocznika i akarbozy. Leki te można stosować w monoterapii lub kombinacjach, w zależności od kontroli glikemii i tolerancji terapii. W razie nieskuteczności leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi, należy rozpocząć terapię insuliną, podawaną we wstrzyknięciach podskórnych.^{2,4,5}

Proponowana terapia

Eksenatyd wykazuje szereg właściwości hipoglikemizujących glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Wykazano w warunkach *in vitro*, że eksenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go. W mechanizmie działania GLP-1 pośredniczy cykliczny AMP lub inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki tylko przy podwyższonym stężeniu glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się - wydzielanie insuliny jest hamowane. Preparat Byetta w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii po zastosowaniu maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie preparatem Byetta należy rozpocząć od podawania 5 µg eksenatydu na dawkę, dwa razy na dobę, przez co najmniej jeden miesiąc. Następnie można zwiększyć dawkę eksenatydu do 10 µg dwa razy na dobę, w celu uzyskania lepszej kontroli glikemii. Nie zaleca się stosowania preparatu w dawkach większych niż 10 µg dwa razy na dobę.³

Efektywność kliniczna

Przedstawione uprzednio badania kliniczne były krótkotrwałe (24-52 tygodnie obserwacji) i nie wniosły informacji na temat wpływu eksenatydu na twarde punkty końcowe. Udowodniono skuteczność eksenatydu, jako leczenia trzeciego rzutu, w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu do terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w zakresie analizowanych surogatów: kontroli glikemii - mierzonej jako stężenie hemoglobiny HbA1c i glikemii w surowicy krwi na czczo. Przedstawione przedłużone fazy badań typu open label (od 82 tygodni do 3,5 roku) wskazują na utrzymywanie się redukcji HbA1c zaobserwowanej w końcowej fazie randomizowanego okresu badań klinicznych średnio o około 1%. W porównaniu do insuliny, skuteczność ta była porównywalna albo niższa. Leczenie eksenatydem istotnie statystycznie zmniejszało masę ciała pacjentów średnio od 1,9 do 3,6 kg, w porównaniu do insuliny, która powoduje przyrost masy ciała (odpowiednio - insulina Aspart od 1 do 4,9 kg, insulina Glargina od 1 kg do 2,98 kg). Brak jest danych na kliniczną istotność tej różnicy.³

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyczne działania niepożądane eksenatydu zwarto zarówno w badaniach klinicznych, jak i w ich fazach przedłużonych do 82 tygodni obserwacji. Głównymi występującymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności, wymioty i biegunki. Eksenatyd często powoduje również hipoglikemię, z jej objawami klinicznymi w postaci uczucia osłabienia, pocenia się, bólów i zawrotów głowy. Należy jednak zauważyć, że w porównaniu do insuliny, hipoglikemia występowała 4 razy rzadziej w grupie leczonej eksenatydem. Przedstawiono analizę retrospektywnego badania kohortowego w którym nie wykazano, postulowanego dotychczas, związku stosowania eksenatydu z występowaniem ostrego zapalenia trzustki, w porównaniu do osób przyjmujących metforminę.^{3,6}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna ma ograniczoną wiarygodność, ze względu na brak badań klinicznych oceniających twarde punkty końcowe. Wyliczono, że dla zawężonej w stosunku do wskazań rejestracyjnych populacji pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥ 30 , koszt roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi niemalże 60 tys. zł. Analiza wpływu na budżet, przeprowadzona dla zawężonej populacji BMI ≥ 30 , wykazała, że finansowanie eksenatydu na warunkach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi wydatkami rządu ok. 716 tys. zł w pierwszym i ok. 2,25 mln zł w drugim roku refundacji.

Dla całej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia eksenatydem, te wydatki wynosiłyby ok. 1,7 mln w pierwszym i 5 mln zł w drugim roku refundacji.³

Piśmiennictwo:

1. Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Kraków, 2005
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Byetta
3. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
4. Stanowisko eksperckie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Byetta® (eksenatyd) - Prof. dr hab. Krzysztof Strojek
5. Stanowisko Konsultanta Krajowego w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Byetta® (eksenatyd) Prof. zw. dr hab. Władysław Grzeszczak
6. D.D. Dorea i wsp.: Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. Current Medical Research and Opinion, 2009