



**Stanowisko nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.  
w sprawie finansowania insuliny glulizynowej (Apidra®)  
w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) 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 glulizynowej pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów. Natomiast działa ona szybciej i krócej. Istnieje także grupa chorych, u których inne preparaty nie są wystarczająco skuteczne, natomiast działa insulina glulizynowa. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania tej insuliny 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 glulizynowej (Apidra®) 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 wynikającą z defektu sekrecji insuliny, nieprawidłowego działania insuliny bądź współistnienia obu tych mechanizmów, a także zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białka [1].

W zależności od patomechanizmu schorzenia wyróżnia się następujące rodzaje cukrzycy [2]:

- cukrzyca typu 1 (destrukcja komórek  $\beta$  powodująca bezwzględny deficyt insuliny),
- cukrzyca typu 2 (od przewagi insulinooporności ze względnym deficytem insuliny do przewagi deficytu insuliny i umiarkowanej insulinooporności),
- inne typy cukrzycy (wywołane przez inne zespoły chorobowe),

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



- cukrzyca ciężarnych (GDM).

Obecnie w Polsce żyje ponad 2 miliony ludzi chorych na cukrzycę. Szacowany współczynnik chorobowości wynosi 9% w populacji osób powyżej 20 r. ż. Dane wskazują, że ok. 30-40% nie jest wciąż zdiagnozowanych, natomiast u ponad 4 milionów ludzi mogą występować stany przedcukrzycowe. 90% przypadków stanowi cukrzyca typu 2 [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.

### **Obecna standardowa terapia**

Preparaty konwencjonalnej insuliny krótko działającej oraz analogi szybko działające – NovoRapid® i Humalog®. [4,5]

### **Proponowana terapia**

Insulina glulizynowa jest rekombinowanym analogiem insuliny ludzkiej, który charakteryzuje się taką samą mocą działania, jak zwykła insulina ludzka. Insulina glulizynowa charakteryzuje się wcześniejszym początkiem i krótszym czasem działania niż zwykła insulina ludzka. Podstawowe działanie insulin i ich analogów, w tym także insuliny glulizynowej, polega na regulacji metabolizmu glukozy. Insulina obniża poziom glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego wychwytu glukozy, szczególnie w obrębie mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę i zwiększa syntezę białek [6].

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Insulina glulizynowa w analizie skuteczności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę miała podobną skuteczność w zakresie średniej zmiany hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c) w odniesieniu do wartości wyjściowej, w porównaniu z innymi krótkodziałającymi analogami insuliny w cukrzycy typu 1 (insulina lispro [7] oraz insulina ludzka [8]). Wykazano, że stosowanie insuliny glulizynowej w cukrzycy typu 2, wiąże się ze statystycznie istotnym obniżeniem HbA1c w okresie 26 tygodni [9], w porównaniu do insuliny ludzkiej (RHI), a także że mają one porównywalną skuteczność pod względem kontroli glikemii [10].

### **Bezpieczeństwo terapii**

W oparciu o analizę bezpieczeństwa przedstawioną przez wnioskodawcę nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy insuliną glulizynową, a analizowanymi opcjami terapeutycznymi odnośnie ryzyka wystąpienia zarówno hipoglikemii objawowej, ciężkiej, jak i nocnej. W jednym z badań przeprowadzonym na grupie 890 pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazano znamiennej różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi na korzyść insuliny glulizynowej, względem krótkodziałającej insuliny ludzkiej, w zakresie występowania epizodów nocnych hipoglikemii [10].

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wykazał, że przy limicie refundacji ustalonym na poziomie 100,49 zł stosowanie insuliny glulizynowej wiąże się w analizie podstawowej dla płatnika publicznego z takim samym kosztem, jak stosowanie neutralnej insuliny ludzkiej oraz innych szybko działających analogów insuliny. W analizie podstawowej stosowanie insuliny glulizynowej jest rozwiązaniem droższym dla pacjenta w stosunku do stosowania insuliny ludzkiej (■ zł), zaś tańszym w stosunku do szybko działających analogów insuliny (NovoRapid®, Humalog® - odpowiednio ■ zł i ■ zł).

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości ustalając limit refundacji na najtańszym szybko działającym analogu insuliny (tj. Apidra®) w wysokości ■ zł, a nie 100,49 zł. Wiązałoby się to z wyższym kosztem dla płatnika (średni koszt stosowania szybko działających analogów insuliny dla

płatnika w rocznym horyzoncie czasowym wynosiłby ■■■ zł), przy czym obniżyłyby się koszty odpłatności pacjenta.

Scenariusz realistyczny analizy wnioskodawcy, określającej wpływ na budżet płatnika publicznego, zakłada, że docelowy udział szybko działających analogów insuliny w strukturze rynku insuliny o krótkim czasie działania odpowiada udziałowi analogów w rynku insuliny o krótkim czasie działania w Polsce w 2006 roku i przyjmuje limit refundacji insuliny glulizynowej na poziomie obecnego limitu dla analogów (100,49 zł). Przy powyższych założeniach całkowite roczne koszty refundacji analogów insuliny wyniosą ok. 28,7 mln. zł.

W scenariuszu pesymistycznym, zakładającym, że docelowy udział szybko działających analogów insuliny w strukturze rynku insuliny o krótkim czasie działania odpowiada sytuacji w Polsce w 2006 roku, a limit refundacji analogów ustalony jest na poziomie ceny detalicznej najtańszego z nich (Apidra - ■■■ zł) roczne koszty związane z refundacją analogów insuliny wyniosłyby ok. 37,6 mln. zł.

W scenariuszu optymistycznym, zakładającym, że docelowy udział szybko działających analogów insuliny w strukturze rynku insuliny o krótkim czasie działania odpowiada sytuacji w 20 krajach UE w 2006 roku, a limit refundacji analogów ustalony jest na poziomie ceny detalicznej najtańszego z nich, roczne koszty refundacji insuliny o krótkim czasie działania wyniosłyby od ok. 39,9 mln. zł (w pierwszym roku, przy udziale 38,4%) i wzrosłyby do ok. 51,4 mln. zł (w czwartym i piątym roku refundacji, 52,5% udziału).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada zwraca uwagę na brak podstaw merytorycznych do zmiany ustalonego limitu refundacji dla szybko działających insuliny umieszczonych w wykazie leków i wyrobów medycznych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na choroby przewlekłe.

### **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. Stanowisko eksperckie Konsultanta Krajowego w dziedzinie diabetologii prof. Krzysztofa Strojka
5. Stanowisko eksperckie Prezesa Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, prof. Władysława Grzeszczaka
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apidra.
7. Dreyer M., Prager R., Robinson A. et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. Horm Metab Res. 2005 Nov;37(11):702-707.
8. Garg S.K., Rosenstock J., Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. Endocr Pract. 2005 Jan-Feb; 11(1):11- 17.
9. Dailey G., Rosenstock J., Moses R.G. et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004 Oct; 27(10): 2363-2368.
10. Rayman G., Profozic V., Middle M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 76 (2007) 304–312.