



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

VICTOZA

6 mg/ml, 3 ml solution for injection x 3 pre-filled pens

Liraglutide

Терапевтично показание	За лечение на юноши и деца на възраст 10 и повече години с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения: • Като монотерапия, когато метформин се счита за неподходящ поради непоносимост или противопоказания; • Като допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет.
Начало – край на процедурата	06.10.2020 – 04.03.2021
Окончателно решение	Добавяне на терапевтично показание в Приложение 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК).



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт VICTOZA**

Здравен проблем

Захарният диабет е сред най-честите хронични заболявания, свързани с повишен риск от сърдечно-съдови усложнения, намалена продължителност и качество на живота. През последните десетилетия са налице данни за значително повишаване честотата на тип 2 ЗД сред децата и подрастващите, особено след началото на пубертета около 10-годишна възраст.

Тип 2 ЗД, по-рано наричан неинсулинзависим диабет, се дължи на намалена чувствителност към инсулина и/или съчетание между намалена чувствителност и намалена секреция на инсулин. При 80% от пациентите е в съчетание с наднормено тегло или затлъстяване, а в останалите 20% се среща при хора с нормална телесна маса.

Лечението (не само за детската възраст) започва с първата стъпка - промяна в стила на живот, най-вече хранителен режим с ограничаване на храните, съдържащи прости въглехидрати и/или с високо съдържание на животински мазнини. Повишаването на двигателната активност е другият основен механизъм за преодоляване на инсулиновата резистентност в периферните тъкани. На следващ етап се включва лечение с бигванид – метформин. При липсващ ефект или противопоказания/странични явления или противопоказания за използване на метформин/, би могло с голям успех да бъде включено лечение с Victoza по силата на неговите качества да регулира секрецията на инсулин по глюкозо-зависим начин при пациенти с остатъчна собствена инсулинова секреция, каквито са болшинството пациенти с тип 2 ЗД.

Затлъстяването и свързаната с него инсулинова резистентност играят водеща роля в патогенезата и клиничната изява на тип 2 ЗД. Здравната технология Victoza действа благоприятно върху патогенетичните механизми на инсулиновата резистентност, като понижава кръвната захар чрез стимулиране на инсулиновата секреция по глюкагон-зависим начин, подобрява функцията на панкреасните бета-клетки, понижава плазмената глюкоза на гладно и постпрандиалната плазмена глюкоза, което води и до понижаване на телесното тегло и повишаване на чувството за ситост – много важен фактор при пациентите със затлъстяване.

Данни за ефикасност

Проведени са две клинични проучвания за лечение на деца и подрастващи с тип 2 ЗД на възраст между 10 и 18 години.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Клинично проучване Ellipse Trial - двойнослепо, рандомизирано проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на Victoza 1,8 mg спрямо плацебо, като допълваща терапия към метформин $\pm$ инсулин при юноши и деца на възраст 10 и повече години с диабет тип 2.

Victoza превъзхожда лечението с плацебо по отношение на първичната крайна точка - намаляване на HbA1c след 26 седмици. Разликата в лечението по отношение на HbA1c е 1,3% след допълнителното, открито удължаване на изпитването с 26 седмици, потвърждаващо устойчивия гликемичен контрол с Victoza. Доказано е и превъзходство на liraglutide спрямо плацебо по отношение на намаляване нивата на плазмената глюкоза на гладно до седмица 26 и до седмица 52. Освен това 63,7% от пациентите в групата на liraglutide в сравнение с 36,5% в плацебо групата постигат нива на гликирания хемоглобин под 7,0%. Нивата на холестерол от липопротеини с много ниска плътност се понижават повече при liraglutide отколкото при плацебо на седмица 26, както и нивата на триглицеридите, но няма разлики на седмица 52.

Проучването доказва превъзходството на liraglutide спрямо плацебо при добавяне към metformin, със или без базален инсулин, по отношение на гликемичния контрол при деца и юноши.

Клинично проучване – NN2211-1800 - рандомизирано, двойно-слепо, плацебо-контролирано, е проведено при по-малък брой пациенти на възраст 10-17 г. Основната цел на проучването е оценка на безопасността и поносимостта. Това проучване е първото за оценка на безопасността, поносимостта, ФК и ФД на liraglutide, прилаган като монотерапия или в комбинация с metformin при деца и подрастващи с ДТ2. В това краткосрочно проучване liraglutide с повишаващи се дози за 5-седмичен период, се наблюдава тенденция към подобрене на гликемичния контрол; няма забележим ефект по отношение на телесното тегло. Liraglutide е безопасен и като цяло се характеризира с добра поносимост при тази популация. В съответствие с предходни наблюдения при възрастни с ДТ2 най-често съобщаваните НС са леки ГИ симптоми, без данни за допълнителни опасения във връзка с безопасността.

В заключение, краткосрочното лечение с liraglutide в доза до 1,8 mg е безопасно и като цяло се характеризира с добра поносимост при деца и подрастващи с тип 2 ЗД на възраст 10-17 години, като най-често се съобщава за леки ГИ НС. ФК профил на liraglutide е в съответствие с този при възрастни и се наблюдава тенденция към подобрене на гликемичния контрол след 5-седмично лечение.

Данни за безопасност



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Не се съобщава за сериозни НС по време на проучването. В групата на liraglutide при 10 участници (71,4%) са възникнали 38 леки НС. В групата на плацебо при трима участници (42,9%) са възникнали 18 предимно леки НС (12 от 18). Възникналите при лечението НС, докладвани с честота, по-голяма от 10%, са най-често съобщаваните НС в двете групи - свързани с гастроинтестинален (ГИ) тракт (диария, гадене и повръщане). Въпреки че ГИ НС са по-чести при liraglutide, те са леки по тежест и се проявяват предимно при дози 0,3 и 0,6 mg (13 от 17 събития) по време на повишаване на дозата. ГИ НС не са зависими от телесното тегло и са продължили 1-4 дни. През целия период при двете проучвания не са настъпили тежки хипогликемични състояния, както и други сериозни усложнения като панкреатит.

Данни за сравнителни алтернативи

На този етап у нас няма алтернативен лекарствен продукт от групата на човешкия глюкагоно-подобен пептид-1 - GLP-1 RA, който е одобрен за лечение на деца и подрастващи. Към момента лечението на пациентите с тип 2 ЗД на възраст до 18 год. се провежда с хранителен режим, ежедневно физическо натоварване, а при необходимост се добавя метформин и/или инсулиново лечение.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

На сайта на NICE е публикувано Ръководството за лечение на диабет тип 2 при деца, което е акредитирано от NICE и включва лечение с liraglutide. Не са открити официално публикувани заключения от други ОЗТ агенции.

Приложен анализ

За оценка на стойностната ефективност на Victoza (liraglutide) е приложен фармако-икономически анализ разход-ефективност. Като измерител на резултата е използван показателят „брой пациенти, които е необходимо да бъдат лекувани, за да се постигне целта на лечение при поне един пациент“. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е от 26 и 52 седмици. Не са приложени дисконтиране и моделиране, тъй като разходите и резултатите не са прогнозирани за повече от 1 година. Като сравнителна



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



алтернатива са избрани metformin +/- базален инсулин. Victoza (liraglutide) е стойностно ефективна алтернатива при педиатрични пациенти. Liraglutide е свързан с по-голяма ефикасност по отношение на постигане на целевия гликемичен контрол и комбинираната крайна точка, включваща гликемичен контрол без хипогликемия, но liraglutide също така е свързан с по-високи разходи за лечение.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени директни медицински разходи, които обхващат разходите за закупуване на лекарствата и тестовете за самостоятелно измерване на кръвната захар.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 3, а за петата е 11. Анализът на бюджетното въздействие показва, че реимбурсирането на здравната технология ще доведе до генериране на допълнителни разходи за НЗОК в петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Liraglutide е ефективен за понижаване на нивата на HbA1c и на телесното тегло, при ниска честота на хипогликемия, и има добра поносимост. Лечението с liraglutide е икономически ефективно при лечение на юноши и деца на възраст 10 и повече години за оценяваното терапевтично показание. Реимбурсирането на здравната технология генерира допълнителни разходи за заплащащата институция.