



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Trulicity (dulaglutyd)
we wskazaniu:
leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,
po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy
i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem
HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m²**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.11.2017

Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

3xULN	wartości 3-krotnie przekraczające górną granicę normy (ang. upper limit normal)
AACE/ACE	American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
ADS	Australian Diabetes Society
AE	analiza ekonomiczna
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CJD	Canadian Journal of Diabetes
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
d	na dzień (ang. daily)
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DPP-4	dipeptydylopeptydaza 4
DUL	dulaglutyd
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	elektrokardiogram
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSG	glikemia na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose)
GLA	insulina glargine

GLIM	glimepiryd
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana
HOMA2-%B	ocena modelu homeostazy dotycząca funkcji komórek β trzustki (ang. β -cell function assessed with the homoeostasis model assessments)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IDF	International Diabetes Federation
INS	intensywna insulinoterapia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. International Unit)
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perceptions
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	długodziałające analogi insuliny (ang. long acting analogues)
LBSS <i>behavior</i>	zachowania dotyczące niskiego poziomu cukru we krwi (ang. low blood sugar survey worry)
LBSS <i>worry</i>	obawy dotyczące niskiego poziomu cukru we krwi (ang. low blood sugar survey worry)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LIR	liraglutyd
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
LY	lata życia (ang. life years)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiac events)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MET	metformina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZ SR	Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
n	liczba zdarzeń
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPH	insulina izofanowa (ang. neutral protamine Hagedorn)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności

PPARγ	receptor gamma aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors)
PPG	glikemia po posiłku (ang. postprandial plasma glucose)
PSM	pochodna sulfonilomocznika
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose co-transporter-2)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPG	samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. self-monitored plasma glucose)
SULF	sulfonilomocznik
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
14.	Źródła.....	92
15.	Załączniki.....	95

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.06.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.506.2017.2.MC

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht, Holandia.

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska sp. z o.o.
Ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.06.2017 r., znak PLR.4600.506.2017.2.MC (data wpływu do AOTMiT 27.06.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, EAN 5909991219161.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.07.2017 r., znak OT.4350.11.2017.AKP.2. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.08.2017 r. pismem z dnia 04.08.2017 r.

Szczegółowe zestawienie niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zostały zamieszczone w rozdziale 12. niniejszej AWA.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². ██████████, Warszawa 2017;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². ██████████, Warszawa 2017;
- Analiza ekonomiczna dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². ██████████, Warszawa 2017;
- Analiza wpływu na budżet dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². ██████████, Warszawa 2017;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². ██████████, Warszawa 2017;
- Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². ██████████, Warszawa 2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej AWA.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161
Kod ATC	A10BJ05* (Leki stosowane w cukrzycy, agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1))
Substancja czynna	dulaglutyd
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²
Dawkowanie	W leczeniu uzupełniającym** Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu. U osób szczególnie wrażliwych, takich jak pacjenci w wieku co najmniej 75 lat, można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.
Droga podania	Należy wstrzykiwać podskórnie w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Częsteczka składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład cząsteczki przez DPP-4 i klirens nerkowy, okres półtrwania naturalnego GLP-1 wynosi 1,5–2 minuty. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, dulaglutyd jest odporny na rozkład przez DPP-4. Jego cząsteczka jest duża, co powoduje, że związek jest wolniej wchłaniany, a wartość klirensu nerkowego mniejsza. Dzięki tym cechom uzyskano preparat rozpuszczalny i wydłużono okres półtrwania do 4,7 dnia, a produkt może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Poza tym cząsteczkę dulaglutylu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fc γ i zmniejszyć immunogenność produktu. Dulaglutyd wykazuje działanie hipoglikemizujące. W przypadku podwyższonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka.

* Aktualny kod ATC (przywołany w APD wnioskodawcy), w ChPL i we wniosku refundacyjnym podano poprzedni kod ATC, tj. A10BX14 (Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny).

** W monoterapii: zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu – dotyczy innej niż wnioskowana dawki leku

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych dopuszczone do obrotu są również inne opakowania:

- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219185
- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 4 amp.-stryk. napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219178
- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219208
- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 12 amp.-stryk. napełnionych po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219192

- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219130
- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg/0,5 ml, 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219116
- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg/0,5 ml, 4 amp.-strzyk. napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219123
- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg/0,5 ml, 12 amp.-strzyk. napełnionych po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219192
- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg/0,5 ml, 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych po 0,5 ml roztworu, kod EAN 5909991219154

Źródło: ChPL Trulicity, Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2017 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2014 r., Komisja Europejska
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii: W monoterapii Gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe. W leczeniu uzupełniającym W skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi, w tym także z insuliną, w przypadku, gdy te produkty łącznie z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Trulicity

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trulicity nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²
---	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowe wskazanie refundacyjne dla dulaglutyd jest węższe od wskazania rejestracyjnego. We wskazaniu refundacyjnym populację docelową ograniczono do chorych HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Ograniczenie to wynika z faktu, iż inne preparaty z grupy GLP-1 otrzymały w tym wskazaniu pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 129/2013 dla produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) oraz Rekomendacja nr 108/2014 dla produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd)).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Trulicity (dulaglutyd), będzie on dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy odpłatności ryczałtowej. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Dulaglutyd, wymaga stosowania przez okres dłuższy niż 30 dni, natomiast oszacowany miesięczny koszt stosowania przy odpłatności 30% limitu finansowania (tj. [redacted] dla dawki 1,5 mg) przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (100 zł).

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Trulicity (dulaglutyd) refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. W aktualnym na dzień tworzenia niniejszej AWA Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71) w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” nie ma preparatów z grupy agonistów receptora GLP-1 refundowanych w leczeniu cukrzycy i otyłości, ani też innych leków stosowanych w tym wskazaniu. Ponadto w analizie klinicznej wykazano dodatkowe efekty zdrowotne dulaglutyd w porównaniu do aktualnie stosowanych i refundowanych terapii: insuliny NPH oraz insuliny glargine. W związku z powyższym analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w odniesieniu do grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

W ramach RSS [redacted]

Zgodnie z wytycznymi NICE 2017 (Rozdz. 3.4.1 AWA) terapia analogami GLP-1 powinna być kontynuowana jedynie, gdy w ciągu 6 miesięcy leczenia zostanie uzyskana zadowalająca odpowiedź metaboliczna, tj. redukcja HbA1c o co najmniej 1 p.p. w stosunku do wartości wyjściowej; redukcja masy ciała o co najmniej 3% w stosunku

do wartości wyjściowej. W opinii analityków Agencji warto rozważyć uwzględnienie oceny skuteczności klinicznej dulglutylu w warunkach refundacji leku Trulicity (patrz także refundacja Słowacja – Rozdz. 10 AWA).

We wnioskowanym wskazaniu nie określono, czy oceniana interwencja ma być stosowana w monoterapii czy w leczeniu skojarzonym, a jeśli w leczeniu skojarzonym, to z jakimi substancjami. Wg uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych złożonego przez wnioskodawcę, oceniana interwencja ma być stosowana w terapii skojarzonej, która zakłada dołączenie dulaglutylu do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Nie określono, w której linii leczenia ma być stosowana oceniana interwencja, po jakim czasie od niepowodzenia wcześniejszej terapii, nie zdefiniowano sposobu określania niepowodzenia wcześniejszej terapii. Według wniosku refundacyjnego oceniana interwencja ma być stosowana po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, tymczasem w badaniu RCT włączonym do analizy głównej (AWARD-2) uczestniczyli pacjenci stosujący wcześniej od jednego do trzech doustnych leków przeciwcukrzycowych „spośród których jeden miał być metforminą lub sulfonilomocznikiem” (AKL wnioskodawcy Tab. 15).

3.2. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty pochodzą z wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017), chyba że zaznaczono inaczej.

Definicja

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (PTD 2017).

Cukrzyca typu 2 to najczęściej występujący na świecie typ cukrzycy. Wyróżnia się dwie przyczyny cukrzycy typu 2: jedna to upośledzenie wydzielania insuliny, na które wpływ mają różne czynniki genetyczne, druga to oporność na działanie insuliny (insulinooporność), której przyczyną mogą być zarówno czynniki genetyczne, jak i otyłość (Katra 2017).

Klasyfikacja

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy według WHO (PTD 2017):

1. Cukrzyca typu 1

- autoimmunologiczna,
- idiopatyczna.

2. Cukrzyca typu 2

3. Inne specyficzne typy cukrzycy

- genetyczne defekty czynności komórki β ,
- genetyczne defekty działania insuliny,
- choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki,
- endokrynopatie,
- leki i substancje chemiczne,
- infekcje,
- rzadkie postacie cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,
- inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą.

4. Cukrzyca ciążowa

Klasyfikacja ICD-10

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (Cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością):

- osób dorosłych
- typu dorosłych u osób młodych [MODY]
- bez skłonności do ketozy
- stabilna
- **typu II**

- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Epidemiologia

Chorobowość na cukrzycę 2 typu w Polsce waha się na poziomie 1,6-4,7%, przy czym znane są doniesienia o wyższej chorobowości w populacjach miejskich. Średnio chorobowość wynosi 3,5% (wg WHO), zapadalność szacowana jest na ok. 200/100 000 osób/rok. Wiek zachorowania na cukrzycę typu 2 to na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób (>75 r.ż. zwiększa się do >120). 70% zgonów jest spowodowana powikłaniami sercowo-naczyniowymi (AWA AOTM-OT-4350-13/2016).

Rokowanie

Cukrzyca jest chorobą postępującą, jej rozwój przebiega stopniowo. Na początku mamy do czynienia z otyłością oraz genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem produkcji i/lub wydzielania insuliny (Katra 2017).

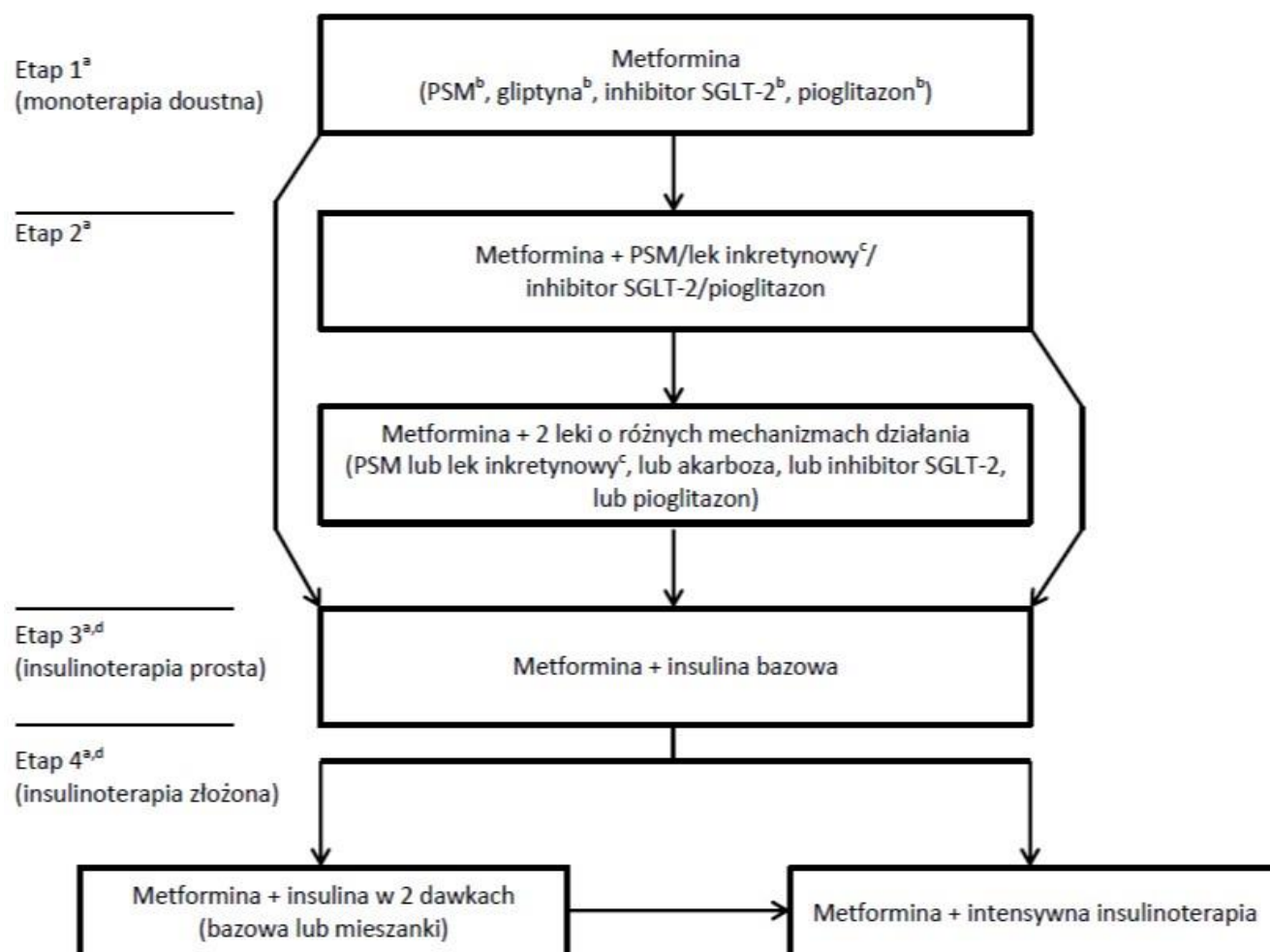
Długotrwałe utrzymywanie się hiperglikemii przyczynia się do powstawania powikłań mikro- i makronaczyniowych. Konsekwencją tych powikłań jest ślepota, niewydolność nerek czy amputacje kończyn. Najczęściej występują zdarzenia sercowo-naczyniowe, ryzyko ich jest dwukrotnie większe niż u zdrowych osób. Powikłania sercowo-naczyniowe mogą odpowiadać za 80% zgonów wśród chorych na cukrzycę. Nawracające epizody hipoglikemii także zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, neurologicznych i mikronaczyniowych. Występowanie ciężkich hipoglikemii zwiększa ryzyko zgonu ponad dwukrotnie w porównaniu z pacjentami u których nie dochodzi do tego typu zdarzeń.

Aby nie narażać pacjenta na stan przetrwałej hiperglikemii oraz na epizody hipoglikemii, istotne jest właściwe leczenie pacjenta od momentu rozpoznania choroby (Ratajczak 2014).

Leczenie

Leczenie cukrzycy typu 2 jest kompleksowe i wymaga stosowania równocześnie kilku metod. Należą do nich metody nefarmakologiczne, czyli edukacja, leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny, także leczenie farmakologiczne. Ponadto konieczne jest leczenie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a u chorych z powikłaniami cukrzycy konieczne jest odpowiednie ich leczenie (Katra 2017).

Rysunek 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2017)



PSM — pochodna sulfonilomocznika

SGLT-2 – kotransporter glukozy-sodowy 2

^a na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; ^b w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; ^c agonista receptora GLP-1 lub gliptyna; ^d istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych — oprócz metforminy — leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją.

Tabela 5. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2017)

	Metformina	Pochodne sulfonylomocznika	Inhibitory alfa-glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPAR γ	Inhibitory SGLT-2
Efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielania insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Słaba	Duża	Duża	Duża	Duża
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↔	↑↑	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔	↑	↓
Ryzyko hipoglikemii	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotnie nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Choroby przewodu pokarmowego	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Niewydolność nerek

Hemoglobina glikowana (HbA1c)

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego odsetek HbA1c nie może być podstawą ustalenia rozpoznania cukrzycy i w Polsce jest on stosowany tylko do monitorowania leczenia (Katra 2017). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznaje się w oparciu o oznaczenia stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej.

Zgodnie z wytycznymi PTD 2017 wartość HbA1c odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia.

Oznaczenia HbA1c należy wykonywać raz w roku u pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U pacjentów nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA1c co najmniej raz na kwartał. (...)

Przy interpretacji wyników oznaczeń HbA1c należy uwzględnić czynniki interferujące, takie jak zmiany czasu przeżycia erytrocytów, hemoglobinopatie, chemiczne modyfikacje hemoglobiny, które mogą utrudnić lub uniemożliwić ich wykorzystanie (PTD 2017).

Tabela 6. Związek między wartością HbA1c a średnim stężeniem glukozy w osoczu (wg Katra 2017 i PTD 2017)

Wartość HbA1c [%]	Średnie stężenie glukozy w osoczu (zakres)	
	[mg/dl]	[mmol/l]
5	97 (76–120)	5,4 (4,2–6,7)
6	126 (100–152)	7,0 (5,5–8,5)
7	154 (123–185)	8,6 (6,8–10,3)
8	183 (147–217)	10,2 (8,1–12,1)
9	212 (170–249)	11,8 (9,4–13,9)
10	240 (193–282)	13,4 (10,7–15,7)
11	269 (217–314)	14,9 (12,0–17,5)
12	298 (240–347)	16,5 (13,3–19,3)

Masa ciała a cukrzyca

W cukrzycy typu 2 podstawowym celem terapii jest utrzymanie optymalnej kontroli metabolicznej choroby, redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała chorego. W związku z tym — poza wyżej wymienionymi zaleceniami — podstawowe znaczenie ma całkowita kaloryczność diety, dostosowana do wieku, aktualnej masy ciała oraz aktywności fizycznej osoby chorej. (...)

Zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% w porównaniu z masą wyjściową przynosi wymierną poprawę kontroli glikemii (PTD 2017).

Tabela 7. Klasyfikacja otyłości wg WHO (w oparciu o BMI) wg Wąsowski 2013.

BMI (kg/m ²)	Klasyfikacja WHO
<18,5	niedowaga
18,5-24,9	norma
25,0-29,9	nadwaga
30,0-34,9	otyłość I°

BMI (kg/m ²)	Klasyfikacja WHO
35,0-39,9	otyłość II°
≥40	otyłość III° (olbrzymia)

Chirurgia metaboliczna

Chirurgia metaboliczna jest efektywną metodą leczenia otyłości i schorzeń towarzyszących, w szczególności cukrzycy typu 2. (...).

Zasady kwalifikacji do zabiegów z zakresu chirurgii metabolicznej

1. Zabieg z zakresu chirurgii metabolicznej należy rozważyć u każdego chorego na cukrzycę typu 2 ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) >35 kg/m², zwłaszcza przy współistnieniu dodatkowych schorzeń towarzyszących, na przykład nadciśnienia tętniczego zaburzeń lipidowych. W szczególności należy rozważyć kwalifikację do zabiegów z zakresu chirurgii metabolicznej, gdy cukrzyca typu 2 i otyłość słabo poddają się terapii farmakologicznej i behawioralnej.

2. Kwalifikację do zabiegu z zakresu chirurgii metabolicznej rekomenduje się u każdego chorego z BMI >40 kg/m² i cukrzycą typu 2. (...) PTD 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo znak DAIS.623.2.2017 2017.46281.ALA z dn. 23.08.2017 r.) w latach: 2015, 2016, 2017 (pierwsza połowa) odnotowano odpowiednio 1 899 994, 1 956 594, 1 648 867 pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia z cukrzycą insulinoniezależną (rozpoznanie ICD-10 E11). Jednoczesne występowanie otyłości (rozpoznanie ICD-10 E66) odnotowano w tych latach u 34 811, 38 277 oraz 30 127 chorych. Należy zwrócić uwagę, że populacja ze współistniejącymi rozpoznaniem ICD-10: E66 i E11 jest populacją szerszą niż wnioskowana. Rozpoznanie E11 – cukrzyca insulinoniezależna jest rozpoznaniem szerszym niż wnioskowana cukrzyca typu 2, a rozpoznanie E66 – otyłość wg klasyfikacji WHO dotyczy pacjentów od BMI ≥30kg/m², podczas gdy wnioskowana populacja to pacjenci z BMI ≥35kg/m².

Pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia, z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66 przyjmujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0 (metformina i pochodne sulfonylomocznika) odnotowano 10 505, 12 897, 11 842 w kolejnych latach.

Pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia, z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66 przyjmujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1 tj. hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny) ludzkich odnotowano 5 204, 6 231, 5 238 w kolejnych latach.

Pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia, z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66 przyjmujących leki z grupy limitowej 14.3 tj. hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny odnotowano 1 081, 1 745, 1 841 w kolejnych latach.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Nie uzyskano opinii, które można byłoby wykorzystać w procesie przygotowywania tego opracowania.

Z przedstawionej w AWA Victoza OT.4350.12.2017 opinii eksperta klinicznego¹ wynika, że populacja docelowa nie powinna przekroczyć 27 000 pacjentów rocznie (oszacowanie przy założeniu, że do 90% spośród wszystkich chorych ze wskazaniem zbliżonym do wnioskowanego stosowałoby wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją).

W kontekście otrzymanych danych z NFZ oraz przytoczonej opinii eksperta klinicznego można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok. 6,2 tys. pacjentów w roku 2018 oraz 12,6 tys. w roku 2019 wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym. Należy również

¹ Oszacowanie dotyczyło zbliżonego do ocenianego w niniejszej AWA wskazania tj. dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²

podkreślić, iż w porównaniu do poniższych danych NFZ, oszacowana przez eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, została zawyżona.

Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10:	2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
	E11 - Cukrzyca insulinoniezależna	1 899 994	1 956 594	1 648 867
	współistniejące: E11 - Cukrzyca insulinoniezależna i E66 - Otyłość	34 811	38 277	30 127
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0	10 505	12 897	11 842
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1)	5 204	6 231	5 238
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących leki z grupy limitowej 14.3 (LAA)	1 081	1 745	1 841
Oszacowanie eksperta klinicznego z AWA Victoza OT.4350.12.2017				
	Obecna liczba chorych w Polsce z wnioskowanym rozpoznaniem*	30 000		
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 000		
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	do 90% (tj. 27 000)		

* rozpoznanie w AWA Victoza jest zbliżone do wnioskowanego: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.html>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie (<http://www.cukrzyca.info.pl>, <http://www.idf.org>, <http://www.ispad.org>, <http://www.diabetes.org>, <http://www.easd.org>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2 sierpnia 2017. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji postępowania klinicznego.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017), podobnie jak najnowsze rekomendacje zagraniczne American Diabetes Association (ADA 2017) oraz National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) są zgodne, co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie niefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Wyrównanie metaboliczne pacjenta z cukrzycą to nie tylko wyrównanie gospodarki węglowodanowej, ale także wyrównanie gospodarki lipidowej i skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, na każdym etapie jej leczenia, pozostaje metformina. Lek ten stanowi także bazę dla wszystkich schematów terapii skojarzonej, chyba że występują specyficzne przeciwwskazania do jej stosowania lub nietolerancja.

Wytyczne PTD 2017 i ADA 2017 dopuszczają stosowanie analogów GLP-1 już na drugim etapie leczenia (terapia skojarzona, dwulekowa, najczęściej na bazie metforminy), z czego wyłącznie w wytycznych ADA 2017 zawarta jest informacja o dulaglutydzie, natomiast pozostałe odnalezione wytyczne zawierają odniesienia jedynie do liraglutynu. Wytyczne NICE dopuszczają stosowanie analogów GLP-1 dopiero na III etapie leczenia (terapia trójlekowa) z zastrzeżeniem, iż kontynuacja stosowania tej grupy leków uzależniona jest od pozytywnej odpowiedzi metabolicznej uzyskanej w ciągu 6-ciu miesięcy (definiowanej jako redukcja masy ciała o min. 3% w stosunku do wartości wyjściowej oraz redukcja HbA1c o min. 1%).

PTD 2017, ADA 2017 oraz NICE 2017 zwracają uwagę, iż istotnym argumentem w wyborze konkretnych schematów leczenia jest pozahipoglikemiczne działanie leków (plejotropowe, niezwiązane bezpośrednio z regulacją stężenia glukozy), zwłaszcza w kontekście redukcji śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej. Wytyczne ADA 2017 zalecają, aby w przypadku pacjentów z wieloletnią cukrzycą typu 2 i współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą przy intensyfikacji leczenia rozważyć przede wszystkim liraglutyd (analog GLP-1) lub empagliflozynę (inhibitor SGLT-2). Podobną rekomendację stawiają polscy specjaliści. Wytyczne PTD 2017 zwracają jednocześnie uwagę na możliwe ograniczenia w stosowaniu niektórych leków wynikające z braku ich refundacji. Dotyczy to przede wszystkim najnowszych grup: inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1. Wytyczne NICE 2017 zwracają ponadto uwagę, iż analogi GLP-1 są szczególnie wskazane w przypadku współistnienia otyłości i jej powikłań.

Najnowsze wytyczne (ADA 2017, NICE 2017, PTD 2017) wyraźnie podkreślają konieczność indywidualizacji schematów leczenia cukrzycy, tak aby uzyskać optymalny schemat uwzględniający kliniczne obciążenia danego pacjenta oraz odpowiedni dla jego wieku, aktywności zawodowej i rokowań.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2017 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: https://tinyurl.com/ycprv2ux</p>	<p><u>Najważniejsze rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2 (oprócz przypadków gdy jest źle tolerowana lub przeciwwskazana) [A]. • Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca należy dodać drugi lek doustny, agonistę GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji nie należy odkładać o czas dłuższy niż 3-6 miesięcy [A]. • U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz MET efekt ten wykazano dla niektórych leków z grupy GLP-1 i jednego leku z grupy SGLT-2 [A]. <p><u>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</u></p> <p><u>Etap I (monoterapia)</u> – redukcja masy ciała, ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z przyjmowaniem metforminy. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy alternatywnie monoterapia jednym z wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • inhibitor DPP-4 (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń), • inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń), • agonista PPAR-γ (pioglitazon, przeciwwskazany w niewydolności serca). <p><u>Etap II (terapia doustna skojarzona):</u></p> <p><u>IIa</u> – modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa na bazie metforminy w jednym z przedstawionych poniżej schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + pochodna sulfonilomocznika, • metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), • metformina + inhibitor SGLT-2,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • metformina + agonista PPAR-γ. <p><u>IIb</u> - modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy, do której należy dołączyć leki o różnych mechanizmach działania spośród następujących grup [E]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • inhibitor α-glukozydazy (akarboza), • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • agonista PPAR-γ. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III.</p> <p><u>Etap III – (insulinoterapia prosta)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (insulina bazowa – NPH lub analogi insuliny długodziałających) z ewentualną kontynuacją metforminy (zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze).</p> <p><u>Etap IV – (insulinoterapia złożona)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją leczenia metforminą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + insulina w 2 dawkach (bazowa lub mieszanki insulinowe) • metformina + intensywna insulinoterapia. <p>Brak skutecznego wyrównania metabolicznego u pacjenta stosującego metforminę w skojarzeniu z insulinoterapią jest wskazaniem do uzupełnienia schematu leczenia o jeden z wybranych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), • inhibitor SGLT-2, • agonista PPAR-γ. <p>Przy doborze leków wchodzących w skład schematu leczenia skojarzonego należy kierować się pozaglikemicznymi właściwościami cząsteczek i preferować te, co do których dysponujemy dowodami z dużych, randomizowanych badań klinicznych odnośnie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej (dotyczy niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej,</p> <p>[B] – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych lub rejestru,</p> <p>[C] – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań,</p> <p>[E] – Stanowisko eksperckie lub doświadczenie kliniczne,</p> <p><u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p>
<p>ADA 2017 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: https://tinyurl.com/y7jsatx2</p>	<p>Podstawą leczenia cukrzycy na każdym jego etapie jest modyfikacja stylu życia (postępowanie nefarmakologiczne, rozumiane przede wszystkim jako redukcja masy ciała, implementacja zaleceń dietetycznych oraz aktywność fizyczna dostosowana do możliwości i stanu ogólnego pacjenta).</p> <p><u>Monoterapia:</u> lekiem z wyboru jest metformina [A], chyba że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c $\geq 9\%$ - rozważ stosowanie od początku terapii dwulekowej, • HbA1c $\geq 10\%$, glikemia ≥ 300 mg/dL lub istotne objawy kliniczne hiperglikemii – rozważ od początku stosowanie złożonego schematu iniekcyjnego [E]. <p><u>Terapia dwulekowa [A]:</u> schemat leczenia metformina + inne lek spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • tiazolidinediony, • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • insulina bazowa. <p><u>Terapia trójlekowa:</u> schemat leczenia metformina + 2 inne leki spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • tiazolidinediony, • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • insulina bazowa.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Z zastrzeżeniem, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (inh bitorów DPP-4 z agonistami GLP-1 oraz insuliny bazowej z pochodnymi sulfonilomocznika). W doborze konkretnego schematu leczenia decydować powinna indywidualna ocena pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego [E]. W tym kontekście wytyczne zwracają uwagę na korzystne wyniki badań dotyczących metforminy, liraglutynu i empagliflozyny, a także na potencjalnie korzystny wpływ pioglitazonu i inhibitorów alfa-glukozydazy.</p> <p><u>Złożony schemat iniekcyjny:</u></p> <p>Wyjściowo zwykle metformina +/- inny lek przeciwhiperlipidemiczny + insulina bazowa, w przypadku braku zadawalającego wyrównania metabolicznego konwersja do schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jak wyżej + 1 iniekcja insuliny szybko działającej przed najbardziej obfitym posiłkiem, • jak wyżej + agonista GLP-1, • zamiana na schemat z zastosowaniem 2 iniekcji mieszanek insulinowych, • indywidualna ocena wskazań do innego schematu insulinoterapii, np. basal-bolus lub 2x iniekcja mieszanki + bolus szybko działającej insuliny przed posiłkiem. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, metaanalizy [B] – Dodatkowe dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych [C] – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań [E] – Opinie ekspertów lub doświadczenie kliniczne <i>Brak informacji o poziomie dowodów.</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: https://tinyurl.com/y7kpv5nq</p>	<p><u>Etap I: Monoterapia.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą. <p>Stopniowe zwiększanie standardowej dawki przez okres kilku miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zastąpienie metforminy o standardowym uwalnianiu metforminą o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitorami DPP-4, ○ pioglitazonem (antagonista PPAR-γ), ○ pochodnymi sulfonilomocznika, ○ w przypadku wybranych chorych do rozważenia zastosowanie inhibitorów SGLT-2. <p><u>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia.</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory DPP-4, • pioglitazon, • pochodną sulfonilomocznika, • inhibitor SGLT-2. <p>Terapię u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy zastąpić jednym z wymienionych schematów dwulekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor DPP-4 + pioglitazon, • inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, • pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika. <p>W wybranych przypadkach można rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem jednego z wymienionych powyżej oraz inhibitora SGLT-2.</p> <p><u>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia.</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nie insulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, • metformina + pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika. <p>Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia analogu GLP-1, którego zastosowanie należy rozważyć w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI ≥ 35 kg/m² oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości. Zastosowanie analogów GLP-1 przy BMI < 35 kg/m² można rozważyć także w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała. Kontynuacja leczenia analogami GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 miesięcy uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja HbA1c o min. 1 p.p., • redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy. <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i analogi GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>W wybranych przypadkach również na tym etapie leczenia można rozważyć terapię trójlekową z zastosowaniem jednego z inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Alternatywą dla postępowania opisanego powyżej jest rozpoczęcie na tym etapie insulinoterapii.</p> <p>W przypadku nieskuteczności dwulekowego schematu leczenia u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy wdrożyć insulinoterapię.</p> <p><u>Etap IV: Insulinoterapia.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór schematu insulinoterapii oraz rodzaju stosowanych insulin należy uzależnić od indywidualnych wskazań, • przy braku przeciwwskazań lub nietolerancji należy rozważyć kontynuację stosowania metforminy, • należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperlipidemicznych. <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>AACE/ACE 2017 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: https://tinyurl.com/y9y7y3zq</p>	<p>Rekomendacje podkreślają rolę zmiany stylu życia w terapii cukrzycy typu 2, ale wskazują, że zmiany te nie powinny wpływać na opóźnienie włączenia farmakoterapii. Docelowe wartości stężenia HbA1c powinny być wyznaczane w sposób zindywidualizowany, uwzględniający wiele czynników, w tym choroby współistniejące. Również dobór leczenia powinien opierać się na indywidualnej analizie charakterystyki pacjenta i właściwości poszczególnych interwencji.</p> <p>Postępowanie w cukrzycy typu 2 (kolejność występowania leków odpowiada hierarchii zaleceń):</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap I (HbA1c <7,5%): monoterapia jednym z następujących leków: metformina, agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), • etap II (wyjściowe HbA1c $\geq 7,5\%$ lub $> 9,0\%$ bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), • etap III (wyjściowe HbA1c $> 9,0\%$ bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii dwulekowej) – metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), inhibitor DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność), • etap IV (nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c $> 9,0\%$ i występują objawy cukrzycy – należy rozpocząć insulinoterapię w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p>W rekomendacjach wskazano na potencjalnie korzystny efekt liraglutytu i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca oraz agonistów GLP-1, tiazolidynedionu w średnich dawkach (możliwy efekt redukcji ryzyka udaru) i kolesewelamu w miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>RACGP 2016 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wtyczne przygotowano zgodnie z polityką konfliktu interesów RACGP, którą można znaleźć na stronie: http://www.racgp.org.au/support/policies/organisations</p>	<p>Leczenie prowadzące do zmniejszenia poziomu HbA1c powinno zostać rozpoczęte od modyfikacji stylu życia. W dalszej kolejności do terapii włączane są leki [A].</p> <p>Algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia: metformina stanowi pierwszą linię leczenia, chyba że jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Alternatywnie u pacjenta można zastosować: sulfonilomocznik, DPP-4, SGLT-2, insulinę, akarbozę lub tiazolidynedion. • II linia: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii (jeśli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). Sulfonilomocznik jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: DPP-4, SGLT-2. Alternatywnie można zastosować GLP-1, insulinę, akarbozę, tiazolidynedion, • III linia: należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion [B]. Następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ pacjent przyjmuje agonistę receptora GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszanke insulinową, ○ pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>). <p>W rekomendacjach wskazano na możliwe korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 w populacji pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem jej rozwoju. Jakkolwiek zaznaczono, iż brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków.</p> <p>W wytycznych wskazano również szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapia obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lipidów we krwi i leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej we wszystkich przypadkach, [B] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej w większości przypadków, [C] – Dowody wskazujące na konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji, [D] – Słaby poziom dowodów i konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji,</p> <p><u>Poziom dowodów.</u></p> <p>I – Dowody uzyskane z przeglądów systematycznych i badań poziomu drugiego, II – Dowody uzyskane z randomizowanych badań klinicznych (RCT), III-1 – Dowody uzyskane z badań pseudo-RCT, III-2 – Dowody uzyskane z badań: nierandomizowanych, kliniczno-kontrolnych, kohortowych lub badań ITS z grupą kontrolną, III-3 – Dowody uzyskane z niekontrolowanych badań porównawczych: historycznych badań kontrolnych, dwóch lub więcej badań jednoramiennych, badań ITS bez grupy kontrolnej IV – Serie przypadków PP (practice point) – Opinie ekspertów lub komisji eksperckich.</p>
<p>ADS 2016 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana)</p> <p>Druga linia terapii: jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne sulfonilomocznika, • inhibitor DPP-4, • inhibitor SGLT-2, <p>Trzecia linia terapii po kolejnych 3 miesiącach, jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Czwarta linia terapii. Jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, • pacjent przyjmuje GLP-1: zmiana na insulinę podstawową lub mieszanke insulinową, • pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>). <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>Prescrire 2015 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina. Wśród terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia metforminą w cukrzycy typu 2 wymienia się m.in.: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydowe, repaglinid lub insuliny bazowe. Do insuliny bazowych należą insuliny NPH (insulina ludzka i insulina izofanowa) oraz nowsze insuliny długodziałające (glargine, detemir, degludec).</p> <p>Analogi GLP-1 wymieniane są jako możliwa terapia skojarzona z metforminą w przypadku nieosiągnięcia docelowego poziomu glikemii we wcześniejszym leczeniu.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>SIGN 2014 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje konfliktu interesów dostępne są na prośbę w SIGN.</p>	<p>Osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro i makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie, przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Etap I: Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina (terapia z wyboru u osób z nadwagą) [A], • pochodne sulfonilomocznika (u pacjentów bez nadwagi lub u pacjentów z nadwagą, którzy nie tolerują metforminy) [A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Etap II: Terapia dwulekowa. Włączenie dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych sulfonilomocznika (terapia z wyboru) [A], • tiazolidynodionów (pioglitazon) [A], • DPP-4. <p>Etap III: Terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/pochodne sulfonilomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiazolidynodionów (pioglitazon) lub DPP-4 [A], • leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) [A], • raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA). Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstotliwości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej), • W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótkodziałające insuliny posiłkowe [A]. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ - Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędów</p> <p>1+ - Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędów</p> <p>1 - Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędów</p> <p>2++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędów oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>2+ - Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</p> <p>2 - Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędów oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>3 - Opisy lub serie opisów przypadków</p> <p>4 - Opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</p> <p>[B] - Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+</p> <p>[C] - Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++</p> <p>[D] - Dane z poziomu 3 lub 4; lub ; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+</p>
<p>AWMF 2014 (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano danych o konflikcie interesów</p>	<p>Zaleca się stosowanie metforminy jako terapii pierwszego rzutu [A]. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują metforminy lub mają przeciwwskazania do jej stosowania, zalecane są pochodne sulfonilomocznika [A].</p> <p>Jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku, jako terapię drugiego rzutu, zaleca się włączenie do metforminy jednego z leków: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, inhibitora SGLT-2, pioglitazonu, inhibitora α-glukozydazy lub insuliny bazowej [B].</p> <p>Jako terapię trzeciego rzutu zaleca się włączyć agonistę GLP-1 lub insulinoterapię [B].</p> <p>Liraglutyd jest zalecany u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii pomimo leczenia z jednym lub dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, ale nie u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii w terapii insuliną bazową.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – mocna rekomendacja</p> <p>[B] – rekomendacja</p> <p><u>Brak poziomu dowodów.</u></p>
<p>CJD 2013 Kanada</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> W wytycznych nie przedstawiono listy</p>	<p>Rekomendacje podkreślają konieczność indywidualizacji terapii.</p> <p>I linia leczenia: jeśli nie istnieją przeciwwskazania – metformina [A, 1A] lub jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, insulina, akarboza, tiazolidynedion.</p> <p>II linia leczenia: należy włączyć metforminę, jeśli nie stosowano jej w I linii leczenia i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania. Zazwyczaj do metforminy w II linii leczenia dołączane są poch. sulfonilomocznika. Jeśli</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>zgłoszonych konfliktów interesów. Załączono jednak informacje o sposobie postępowania ze zgłoszonymi przez członków zespołu roboczego konfliktami interesów podczas przygotowywania wytycznych.</p> <p>Szczegółowe informacje na stronie: https://tinyurl.com/vc9u7a56</p>	<p>poch. sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub są nietolerowane, można zastosować: inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulinę, akarbozę, glitazon [D].</p> <p>III linia leczenia: należy rozważyć terapię potrójną lub dodanie insuliny. Można dołączyć jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulina, akarboza, glitazon. Zamiast insuliny NPH, stosowanej łącznie z lekami przeciwhiperqlikemicznymi, można stosować długodziałające analogi (detemir lub glargine) w celu obniżenia ryzyka ciężkiej lub nocnej hipoglikemii [A, 1A].</p> <p>IV linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gdy u pacjenta dotychczas stosowano terapię potrójną można zamienić 1 doustny lek hipoglikemizujący na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny, • Gdy u pacjenta stosuje się agonistę receptora GLP-1 należy zamienić na/dodać insulinę bazalną lub dwufazową, • Gdy u pacjenta nie stosuje się insuliny, należy dodać inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną. <p><u>Poziom siły dowodów:</u></p> <p>1A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wysokiej jakości badania RCT</p> <p>1B – Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe z bezsprzecznymi dowodami</p> <p>2 – Badania RCT i przeglądy systematyczne, które nie spełniają warunków poziomu 1</p> <p>3 – Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe, przeglądy systematyczne badań poziomu 3</p> <p>4 – Inne badania.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Poparte badaniami z poziomu 1,</p> <p>[B] – Poparte badaniami z poziomu 2,</p> <p>[C] – Poparte badaniami z poziomu 3,</p> <p>[D] – Poparte badaniami z poziomu 4 lub konsensusem.</p>
<p>IDF 2012 (Międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Terapia pierwszej linii: lekiem z wyboru jest metformina (jeśli nie jest przeciwwskazana). Podstawowym przeciwwskazaniem u pacjentów w wieku podeszłym jest upośledzenie czynności nerek. Alternatywnie można rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych sulfonilomocznika, • inhibitorów DPP-4. <p>Szczególą uwagę należy zwracać na potencjalne interakcje międzylekowe.</p> <p>Terapia drugiej linii: terapię metforminą należy uzupełnić poprzez dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnej sulfonilomocznika, • inhibitora DPP-4, • wdrożyć insulinoterapię. <p>Terapia trzeciej linii: należy wybrać jeden ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trzy leki doustne o odmiennych mechanizmach działania (lub zamiana stosowanych wcześniej grup leków) • insulinoterapia w układzie baza lub mieszanki insulinowe • wdrożenie agonisty receptora GLP-1 <p><u>Brak siły rekomendacji i poziomu dowodów.</u></p>

Skróty: **HbA1c** – hemoglobina glikowana, **DPP-4** – inhibitor dipeptydylopeptydazy, **SGLT-2** – inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy, **GLP-1** – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1, **LAA** – długodziałające analogi insuliny; **PTD** – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; **ADA** – American Diabetes Association; **AACE/ACE** – American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology; **RACGP** – Royal Australian College of General Practitioners; **ADS** – Australian Diabetes Society; **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; **AWMF** – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; **CJD** – Canadian Journal of Diabetes; **IDF** – International Diabetes Federation

Źródło: AWA Victoza OT.4350.12.2017

Dodatkowo odnaleziono rekomendację kliniczną Prescrire 2016 bezpośrednio odnoszącą się do dulaglutylu. Według rekomendacji Prescrire 2016 badania kliniczne obejmujące ponad 3000 pacjentów wykazały, że dulaglutyd (Trulicity) stosowany jako leczenie dodane do innych leków hipoglikemicznych obniża poziom HbA1c równie efektywnie jak inne analogi GLP-1. Jednakże długi czas połowicznego rozpadu może utrudniać kontrolę zdarzeń niepożądanych i ewentualnych interakcji z innymi lekami. Ponadto niezbędne jest więcej danych odnośnie potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. W rekomendacji dulaglutyd został określony jako „nic nowego”.

Źródło: <http://english.prescrire.org/en/D93949733C0F621D53A7400393B487BB/Download.aspx>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do jedenastu ekspertów klinicznych, jednakże nie uzyskano opinii eksperckich, które można byłoby wykorzystać w procesie przygotowywania niniejszego raportu.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich:
 - Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum,
 - Insulini injectio neutralis,
 - Insulinum aspartum,
 - Insulinum glulisinum,
 - Insulinum humanum,
 - Insulinum isophanum,
 - Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis,
 - Insulinum lisprum, injectio neutralis;
- 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny²
 - Insulinum detemirum,
 - Insulinum glargine;
- 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika:
 - Gliclazidum,
 - Glimepiridum,
 - Glipizidum;
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon.

Szczegółowe dane dotyczące produktów leczniczych, znajdujących się w wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy, przedstawione zostały w zał. nr Zał. 7 do niniejszej AWA.

Z danych uzyskanych od NFZ za 2016 rok wynika, iż wśród osób z cukrzycą insulinoniezależną oraz otyłością (współistniejące rozpoznania E11 i E66 wg klasyfikacji ICD-10), leki z grupy 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich (NPH) oraz leki z grupy 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny (LAA) stosowało łącznie 7 976 pacjentów. Udział poszczególnych grup leków wynosi odpowiednio 78% w przypadku insuliny NPH oraz 22% dla insuliny LAA. Ponadto od stycznia 2017 do refundacji trafił produkt leczniczy Toujeo, należący do grupy długodziałających analogów insuliny (insulina glargine), aczkolwiek stanowi niewielki procent udziału w rynku.

² Wskazanie: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliny NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliny NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparator główny: insulina bazowa	Leki z grupy insuliny bazowych są aktualnie refundowane; Insuliny bazowe wskazane we wszystkich wytycznych, jako opcja terapeutyczna stosowana po nieskuteczności stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz jako grupa leków, która powinna być rozpatrywana łącznie; Głównym komparatorem dla dulaglutylu jest insulina bazowa bez wskazania konkretnego typu insuliny. (APD wnioskodawcy Rozdz. 3.3.1)	Wybór komparatora zasadny.
Komparator uzupełniający: preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1	Uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące objęcia refundacją w identycznym wskazaniu jak wnioskowane dla dulaglutylu (APD wnioskodawcy Rozdz. 3.3.1)	Wybór komparatora uzupełniającego wystarczająco uzasadniony. Należy jednak zwrócić uwagę, że do przeglądu włączono jedynie badanie porównujące dulaglutyd z liraglutylem (AWARD-6). Nie włączono badania porównującego dulaglutyd z eksenatylem (AWARD-1). W uzupełnieniu analizy HTA względem wymagań minimalnych wnioskodawca uzasadnia to tym, że liraglutyd i eksenatyd mają podobny mechanizm działania, a liraglutyd wykazuje przewagę nad eksenatylem w zakresie redukcji stężenia HbA1c, a także poziomu glukozy na czczo. W związku z tym, według wnioskodawcy przedstawienie dodatkowo wyników dotyczących porównania dulaglutylu z eksenatylem z badania AWARD-1 nie wpłynie istotnie na kluczowe wyniki i wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutylu w analizie klinicznej. W uzupełnieniu przytoczono wyniki badania AWARD-1, gdzie dulaglutyd jest lekiem skuteczniejszym niż placebo i eksenatyd w zakresie kontroli glikemicznej przy akceptowalnej tolerancji leczenia i profilu bezpieczeństwa.

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i insuliny długodziałające (LAA). Wyniki skuteczności dla porównania z głównym komparatorem przedstawiono jedynie dla porównania dulaglutylu z insuliną glargine należącą do LAA, ze względu na brak badań pierwotnych porównujących DUL z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH.

W analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet komparatorem jest insulina NPH, która jest tańsza od insuliny glargine. W oparciu o rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 założono, że insulina glargine i insulina NPH mają porównywalną skuteczność. W analizie wrażliwości AWB w grupie komparatorów uwzględniono również analogii długodziałające (insulinę glargine i insulinę detemir).

W analizie klinicznej komparatorem uzupełniającym jest liraglutyd, który nie jest refundowany i z tego względu nie został uwzględniony w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.

Uzasadnienie wnioskodawcy dotyczące wyboru komparatorów:

„Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy LAA, bez wcześniejszego leczenia NPH. Mimo to, w analizie klinicznej przyjęto, iż komparatorem dla dulaglutylu może być każdy preparat z grupy insuliny bazowych. Ponadto mając na uwadze, że preparaty z grupy LAA mają uznane przewagi względem NPH (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.) wykazanie przewagi dulaglutylu nad LAA będzie oznaczało przewagę nad NPH (APD Rozdz. 3.3.1).”

„Na podstawie danych dotyczących liczby sprzedanych opakowań leków, wskazanych w komunikacie DGL NFZ za okres: styczeń-październik 2016 r., obliczono % udziału w rynku poszczególnych produktów w grupach limitowych 14.1 i 14.3. W grupie długodziałających analogów insuliny (LAA), największy udział w rynku (65,1%) ma insulina glargine (Lantus), natomiast w grupie 14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (NPH), 41,7% rynku obejmuje insulina izofanowa (Insulatard Penfill).”

Potencjalnym komparatorem jest również refundowana w Polsce akarboza, będąca inhibitorem α -glukozydaz. Jednak ze względu na ograniczone stosowanie akarbozy (wg przedstawionych danych sprzedaż tego leku wynosi 4% łącznej liczby sprzedanych opakowań OAD) wnioskodawca nie uwzględnia tego leku jako komparatora. Zdaniem Agencji przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają takie podejście.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu (Trulicity) w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA_{1c} \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m² w porównaniu z insuliną bazową (tj. insuliną izofanową oraz insuliną długodziałającą) i preparatami z grupy analogów GLP-1.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	Populacja chińska i japońska	Nie podano powodów wykluczenia populacji chińskiej i japońskiej.
Interwencja	Dulaglutyd (Trulicity, Eli Lilly) w dawce 1,5 mg raz w tygodniu (zgodnie z ChPL)	-	W uzupełnieniu wymagań minimalnych doprecyzowano, że oceniana interwencja ma być stosowana w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonylomocznika
Komparatory	Komparator główny: insulina bazowa Komparator uzupełniający: preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1 (kryterium nie dotyczy badań obserwacyjnych – przyp. analityka)	-	W kryteriach włączenia jako komparator uzupełniający uwzględniono preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1, do których należą liraglutyd i eksenatyd, jednak do przeglądu nie włączono badania porównującego dulaglutyd z eksenatydem (AWARD-1). W uzupełnieniu analizy HTA względem wymagań minimalnych uzasadniono pominięcie badania AWARD-1 przedstawiono jego główne wyniki.*
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: kontrola glikemii (poziom HbA _{1c} , FSG, SMPG, PPG), zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej, gospodarka węglowodanowa i lipidowa, jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: hipoglikemia, wpływ na ukł. sercowo-naczyniowy (SBP, DBP, częstość rytmu serca), pozostałe zdarzenia niepożądane (w tym zgony).	Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia	Kryteria selekcji dla punktów końcowych nie były predefiniowane, powstały w oparciu o włączone do przeglądu badania AWARD-2 i AWARD-6 (AKL wnioskodawcy Rozdz. 2.2., 3.1).
Typ badań	Badania pierwotne RCT: • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną Badania obserwacyjne: • prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej • prospektywne lub retrospektywne (w tym badania kliniczne - w szczególności IV fazy) • bazy danych i rejestrów pacjentów	Badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. cross-over), opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).	<ul style="list-style-type: none"> - Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, - Brak publikacji pełnotekstowej, - Badanie kliniczne na zwierzętach, - Badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski. 	Mimo predefiniowanego założenia o wykluczaniu publikacji, które nie mają opublikowanego pełnego tekstu, w AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki dotyczące jakości życia opublikowane w abstraktach konferencyjnych Reaney 2014 (AWARD-2) i Boye 2014 (AWARD-6).

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1; HbA1c - hemoglobina glikowana; FSG – glikemia na czczo w osoczu, SMPG – samodzielny pomiar stężenia glukozy, PPG – glikemia po posiłku; SBP – ciśnienie skurczowe, DBP – ciśnienie rozkurczowe; RCT – badanie kliniczne z randomizacją

* „Ze względu na podobny mechanizm działania liraglutynu i eksenatydu oraz przewagę w zakresie redukcji stężenia HbA1c, a także poziomu glukozy na czczo liraglutynu nad eksenatydem (Rek. nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 Prezesa AOTMIT), przyjęto założenie, iż przedstawienie dodatkowo wyników dotyczących porównania dulaglutynu z eksenatydem z badania AWARD-1 nie wpłynie istotnie na kluczowe wyniki i wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w analizie klinicznej (AK).” (Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych, Uwaga nr 5).

Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że analiza skuteczności oparta jest o punkty końcowe surogatowe.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania AWARD-2 włączonego do analizy głównej wnioskodawcy była zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia. Punkty drugorzędowe dotyczyły także zmian wartości HbA1c, a także wartości FSG, SMGP i glukagonu. Przedstawione w APD wnioskodawcy uzasadnienie, że „związek HbA1c z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony zarówno w oparciu o długookresowe badania z randomizacją” nie jest wystarczająco rozwinięte. Poparto je jedynie odwołaniem się do dwóch publikacji (United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS 1998, Stratton 2000) bez szerszego omówienia ich wyników i związku między HbA1c a śmiertelnością czy jakością życia. W analizie uwzględniono zgon pacjentów – w analizie bezpieczeństwa, jednakże należy zwrócić uwagę, że badanie AWARD-2 było zaplanowane na wykazanie różnic w zmianie HbA1c względem wartości wyjściowej po 52 tyg. i odnośnie tego punktu końcowego dobrana została moc testu statystycznego. Wielkość próby i czas obserwacji nie były zaplanowane pod kątem oceny wpływu ocenianej technologii lekowej na śmiertelność pacjentów

Mimo powyższych zastrzeżeń należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wyrównanie glikemii wyrażone wartością HbA1c jest jednym z głównych celów w leczeniu cukrzycy (PTD 2017).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia, jednakże pochodzą one z abstraktów konferencyjnych, nie były opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, a to zmniejsza ich wiarygodność.

Na związek cukrzycy ze zmianą jakości życia chorych zwraca uwagę Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków. Według przedłożonej opinii oceniany stan kliniczny „charakteryzuje się znaczącym obniżeniem jakości życia pacjentów. U pacjentów po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem dwóch leków doustnych, z wysokim HbA1c i BMI, istotnie wzrasta ryzyko powstawania powikłań cukrzycowych, łącznie z powikłaniami zagrażającymi życiu lub wymagającymi hospitalizacji. Stan ten powoduje znaczące ograniczenia w życiu zawodowym i społecznym, ponieważ pacjenci często zmuszeni są do zaprzestania lub redukcji swoich codziennych aktywności, a nawet zmiany dotychczas wykonywanego zawodu” (AWA Victoza OT.4350.12.2017).

W opinii analityków do istotnych klinicznie punktów końcowych w cukrzycy typu 2 oprócz przeżycia i jakości życia, należą także punkty końcowe związane z powikłaniami występującymi w przebiegu choroby, takie jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niezakończony zgonem, epizody hipoglikemii ciężkiej i nocnej. W analizie wnioskodawcy oceniano częstość występowania hipoglikemii ciężkiej i nocnej. Natomiast do wymienionych wyżej incydentów sercowo-naczyniowych odniesiono się jedynie w oparciu o informacje z ChPL Trulicity. W badaniu AWARD-2 nie były one raportowane.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 20.04.2017 r.

W trakcie wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych. W strategii wyszukiwania wnioskodawcy użyto słów kluczowych odnoszących się jedynie do nazwy ocenianej interwencji, co uzasadniono potrzebą uzyskania maksymalnej czułości w celu zmniejszenia ryzyka pominięcia publikacji. Populację docelową, komparatory, rodzaj punktów końcowych, typ publikacji i język i uwzględniano dopiero w trakcie analizy odnalezionych abstraktów, w kryteriach włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo zarówno pod względem zastosowanych haseł i sposobu ich połączenia, jak i pod względem przeszukanych baz danych i serwisów internetowych. Strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 3.07.2017 r. (zaktualizowane 30.08.2017 r.).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące dulaglutyd z insuliną glargine (AWARD-2) – analiza główna i jedno badanie porównujące dulaglutyd z liraglutylem (AWARD-6) – analiza uzupełniająca. W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki obserwacyjnego badania Göke 2017, którego celem była ocena wpływu dulaglutylu na poziom HbA1c i masę ciała u chorych z cukrzycą typu 2.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>AWARD-2 (Giorgino 2015, Reaney 2014^a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<p>wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane typu open-label^b</p> <p>hipoteza: non-inferiority dla zmiany HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania DUL 1,5 mg vs insulina glargine, a po osiągnięciu poziomu istotności statystycznej – superiority</p> <p>okres obserwacji: 10-12 tyg. faza przygotowawcza, 78 tyg. faza główna, 4 tyg. follow-up dla bezpieczeństwa</p> <p>Interwencje: ^c</p> <p>Grupa A: DUL 0,75 mg/tydzień Grupa B: DUL 1,5 mg/tydzień Grupa C: GLA</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy przygotowawczej</u>^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> •cukrzyca typu 2 •wiek ≥ 18 lat; •HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$; •BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m²; • stała waga utrzymująca się od co najmniej 3 miesięcy przy braku optymalnej kontroli cukrzycy typu 2 przez 1-3 doustne leki przeciwhiperlikemiczne (w tym MET lub SULF) przyjmowane przez okres co najmniej 3 miesięcy. <p><u>Kryteria włączenia do fazy głównej badania</u>^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie MET i GLIM w maksymalnie tolerowanych dawkach (nie wyższych niż maksymalne zalecane); • HbA1c $> 6,5\%$ <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 272 Grupa B: 273 Grupa C: 262</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana HbA1c po 26 tyg. i po 78 tyg. względem wartości wyjściowej odsetek pacjentów osiągających wartość HbA1c $< 7,0\%$, HbA1c $\leq 6,5\%$ zmiana FSG zmiana SMPG zmiana glukagonu</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> epizody hipoglikemii zdarzenia niepożądane ciężkie zdarzenia niepożądane masa ciała parametry życiowe EKG parametry laboratoryjne immunogenność</p>
<p>AWARD-6 (Dungan 2014, Boye 2014^a)</p>	<p>Wieloośrodkowe (międzynarodowe: 62 ośrodki w 9 krajach, w tym w Polsce) randomizowane typu open-label</p> <p>hipoteza: non-inferiority dla zmiany HbA1c po 26 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania DUL 1,5 mg/tydz. vs LIR 1,8 mg/dzień, a następnie superiority.</p> <p>okres obserwacji: 2 tyg. faza przygotowawcza, 26 tyg. faza główna, 4 tyg. follow-up dla bezpieczeństwa</p> <p>Interwencje:</p> <p>Grupa A: DUL 1,5 mg/tydzień Grupa B: LIR 1,8 mg/dzień^e</p>	<p><u>Kryteria włączenia do fazy przygotowawczej</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 • wiek ≥ 18 lat; • HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$; • BMI ≤ 45 kg/m²; • przyjmowanie metforminy w stałej dawce (≥ 1500 mg/dzień) od co najmniej 3 miesięcy przy braku optymalnej kontroli cukrzycy typu 2 <p><u>Kryteria włączenia do fazy głównej badania</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tolerowanie pełnej dawki leku^f <p><u>Liczba pacjentów</u>^g</p> <p>Grupa A: 299 Grupa B: 300</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana HbA1c po 26 tyg. względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> zmiana HbA1c po 26 tyg. i po 78 tyg. względem wartości wyjściowej odsetek pacjentów osiągających wartość HbA1c $< 7,0\%$, HbA1c $\leq 6,5\%$ zmiana FSG zmiana SMPG masa ciała BMI HOMA2-%B</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> epizody hipoglikemii zdarzenia niepożądane ciężkie zdarzenia niepożądane zmiana masy ciała parametry życiowe EKG parametry laboratoryjne immunogenność</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Göke 2016	wieloośrodkowe (5 ośrodków w Niemczech) obserwacyjne retrospektywne jednoramienne okres obserwacji: 6 miesięcy Interwencje: DUL 1,5 mg/tydzień	<u>Kryteria włączenia:</u> • cukrzyca typu 2 • przyjmowanie dulaglutylu <u>Liczba pacjentów:</u> 141 w momencie rozpoczęcia terapii dulaglutylem 108 po upływie 6-miesięcznego okresu obserwacji	zmiana HbA1c po 6 miesiącach, względem wartości wyjściowej zmiana masy ciała

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose); GLA – insulina glargine; GLIM – glimepiryd; HbA1c – hemoglobina glikowana; HOMA2-%B – ocena modelu homeostazy dotycząca funkcji komórek β trzustki (ang. β -cell function assessed with the homeostasis model assessments); MET – metformina; SMPG – własny pomiar glukozy w osoczu (ang. self-monitored plasma glucose); SULF – sulfonilomocznik.

^a abstrakt konferencyjny

^b badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, natomiast zaślepienie pod względem dawki DUL

^c w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono tylko wyniki dotyczące wnioskowanej interwencji, tj. dawki 1,5 mg DUL

^d badanie poprzedzone było 10-12 tyg. fazą przygotowawczą, w czasie której pacjenci zaprzestawali przyjmowania innych doustnych leków antyhiperglikemicznych niż metformina i glimepiryd, a dawki metforminy i glimepirylu dostosowywano do maksymalnie tolerowanych (u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej tych substancji – leczenie nimi było w tym momencie inicjowane), następnie przez ok. 6-8 tyg. trwała stabilizacja leczenia, do udziału w badaniu kwalifikowani byli pacjenci z wartością HbA1c >6,5% (moment randomizacji)

^e dawka liraglutylu początkowo wynosiła 0,6 mg/dzień w tygodniu 1., następnie wzrosła do 1,2 mg/dzień w tyg. 2., docelową wartość 1,8 mg/dzień osiągnięto w tyg. 3.

^f pacjenci, którzy nie byli w stanie tolerować pełnej dawki leku przerywali jego przyjmowanie, ale byli zachęceni do pozostania w badaniu w celu zebrania danych dotyczących bezpieczeństwa dla pełnej populacji ITT

^g analiza ITT: DUL: 299, LIR: 300; kompletne follow-up dla bezpieczeństwa: DUL: 283, LIR: 285; kompletne leczenie: DUL: 269, LIR: 269

W niniejszej AWA zostały przedstawione jedynie wyniki dla grupy stosującej dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień, gdyż jest to dawkowanie zgodne z otrzymanym wnioskiem refundacyjnym (dawkowanie stosowane w leczeniu uzupełniającym wg ChPL, w tym jako leczenie dodane do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą lub pochodną sulfonilomocznika). Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT włączone do analizy głównej AKL wnioskodawcy, tj. badanie AWARD-2 (DUL vs GLA) i AWARD-6 (DUL vs LIR) były badaniami RCT dobrej jakości. W AKL wnioskodawcy zostały ocenione na 4 punkty w 5-punktowej skali Jadad i jest to zgodne z oceną analityków Agencji. W ocenie odjęto punkt za brak zaślepienia, które byłoby utrudnione ze względu na różną częstość podawania porównywanych leków (dulaglutyd – iniekcja raz na tydzień, insulina glargine i liraglutyd – iniekcja raz na dobę). W obu badaniach początkowo testowano hipotezę non-inferiority, a następnie po osiągnięciu poziomu istotności statystycznej dla hipotezy non-inferiority, testowano hipotezę superiority. Jest to podejście prawidłowe, biorąc pod uwagę, że w obu badaniach interwencję ocenianą z aktywnym komparatorem. Wyniki dotyczące efektywności klinicznej i ocena bezpieczeństwa analizowana była dla populacji ITT, tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku lub komparatora.

Wnioskodawca przeprowadził także ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	AWARD-2	AWARD-6
Metoda randomizacji	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	wysokie

Oceniany element	AWARD-2	AWARD-6
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie

W analizowanych badaniach potencjalnym źródłem błędu jest brak ukrycia kodu randomizacji oraz zaślepienia badaczy i pacjentów. Pozostałe oceniane elementy charakteryzują się niskim ryzykiem błędu. Analitycy Agencji uważają powyższe oceny za prawidłowe.

Badanie obserwacyjne włączone do analizy wnioskodawcy, tj. badanie Göke 2016 zostało ocenione na 6 punktów w 8-punktowej skali NICE, co jest zgodne z oceną analityków Agencji. Odjęto punkty za brak badania prospektywnego i to, że pacjenci nie byli włączani do badania kolejno.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Cytaty pochodzą z Rozdz. 9 AKL wnioskodawcy

1. „(...) ograniczeniem może być typ badań randomizowanych włączonych do analizy (badania otwarte). Wartość badań typu otwartego może być mniejsza ze względu na niższy stopień ich obiektywności, przy czym wpływ typu badania na ocenę parametrów laboratoryjnych, w tym HbA1c jako pierwszorzędnego punktu końcowego, jest pomijalnie mały.
2. Ograniczeniem wskazanym w badaniu AWARD-2 jest średnia dawka insuliny glargine (29 jednostek), której zwiększanie nie było centralnie monitorowane. Nie można wykluczyć, że nadzór nad algorytmem zwiększania dawki mógłby spowodować stosowanie większej liczby jednostek i tym samym bardziej obniżyć poziom HbA1c.
3. W badaniu AWARD-2 dla parametrów lipidowych nie oszacowano różnicy zmian, ponieważ wyniki były przedstawione w postaci przedziałów międzykwartylowych.
4. W badaniu AWARD-6 własny pomiar glukozy w osoczu (SMPG) został podany tylko na wykresie. Ze względu na błąd odczytu nie odczytano wyników.
5. W odniesieniu do oceny jakości życia w przypadku porównania DUL 1,5 mg vs GLA i DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg, ograniczeniem jest brak walidacji kwestionariuszy APPADL (Ability to Perform Physical Activities of Daily Living), IW-SP (Impact of Weight on Self-Perceptions) oraz testów LBSS *behavior* (Low Blood Sugar Survey *behavior*) i LBSS *worry* (Low Blood Sugar Survey *worry*).
6. Horyzont czasowy obserwacji w badaniach wyniósł minimalnie 26 tyg. oraz maksymalnie 72 tyg., co jest powszechne w badaniach randomizowanych dla chorób przewlekłych, i nie badano wpływu na przeżycie całkowite. Analizowany horyzont jest natomiast wystarczający do oceny zachowania poziomu HbA1c, który odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. Wartości HbA1c pozwalają na ocenę skuteczności terapii, na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciwcukrzycowej u chorego. Związek HbA1c z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony w oparciu o długookresowe badania z randomizacją (patrz Analiza problemu decyzyjnego).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Dane dotyczące jakości życia w badaniu AWARD-2 pochodzą głównie z abstraktu konferencyjnego Reaney 2014, co zmniejsza ich wiarygodność. Jedynie kilka z tych wyników znalazło się również w pełnotekstowej publikacji Yu 2016.
2. W badaniu AWARD-2 liczba zgonów analizowana była w ramach oceny bezpieczeństwa. W trakcie projektowania badania wielkość próby nie była szacowana pod kątem testowania hipotez dotyczących parametrów bezpieczeństwa. W związku z tym, szczególnie dla rzadko występujących zdarzeń (w badaniu odnotowano 2 zgony – oba w grupie GLA), moc testów może być zbyt niska, ażeby wykazać ewentualną statystyczną istotność różnic.
3. W badaniu AWARD-6 dulaglutyd porównywano z liraglutydem w docelowej dawce 1,8 mg/dzień (dawka liraglutylu początkowo wynosiła 0,6 mg/dzień w tygodniu 1., następnie wzrosła do 1,2 mg/dzień w tyg. 2., docelową wartość 1,8 mg/dzień osiągnięto w tyg. 3.). Tymczasem zgodnie z zapisami ChPL dla preparatu Victoza (liraglutyd) dawka 1,8 mg/dzień jest stosowana tylko u części pacjentów. Wg ChPL: „Dla części pacjentów korzystne może okazać się zwiększenie dawki z 1,2 mg do 1,8 mg i w zależności od odpowiedzi

klinicznej, po upływie minimum jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii.” Taki zapis w ChPL oraz określenie przez WHO wielkości DDD na 1,2 mg/dzień (AWA Victoza OT.4350.12.2017) sugeruje, że liraglutyd jest częściej stosowany w dawce 1,2 mg/dzień – mniejszej niż w badaniu AWARD-6.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Cytaty pochodzą z Rozdz. 9 AKL wnioskodawcy

„Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana i nie uwzględnia dodatkowych warunków ograniczających tj. poziomu HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Brak dedykowanych badań klinicznych w tak specyficznej populacji chorych jest ograniczeniem analizy, przy czym należy podkreślić ze zawężenie populacji docelowej wynika z pozycjonowania leku jako technologii alternatywnej dla pozostałych leków z grupy analogów GLP-1, w tym liraglutynu, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.”

Komentarz Agencji:

W pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r., na którą powołuje się wnioskodawca, warunki ograniczające populację dla liraglutynu są bardziej doprecyzowane, niż we wnioskowanym wskazaniu dla dulaglutynu, to znaczy znajduje się tam zapis dotyczący poziomu HbA1c $\geq 8\%$, który ma być potwierdzony w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy (wskazanie dla liraglutynu ocenione w przywołanej rekomendacji: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m²).

Ograniczeniem w przypadku porównania dulaglutynu z liraglutynem jest terapia dodana tylko do metforminy, podczas gdy we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym jest terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Nie mniej przyjęto, że błąd takiego wnioskowania jest mniejszy, niż w przypadku porównań pośrednich, m.in. z badaniem LEAD-5 (porównanie LIR z GLA), ze względu na inne dawki insuliny GLA niż w badaniu AWARD-2.

Uwzględnienie wyłącznie insuliny glargine i liraglutynu jako reprezentantów LAA i GLP-1 może być uznane za ograniczenie analizy, ale jest w pełni uzasadnione w kontekście pozycjonowania leków z grupy analogów GLP-1 i wcześniejszych decyzji AOTMiT, wskazywanych przez AOTMiT przewag LAA nad NPH, zebranych dowodów oraz ograniczeń wynikających z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku porównania z pozostałymi lekami z tych grup.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w porównaniu bezpośrednim z liraglutynem w dawce 1,8 mg eksenatyd wykazuje istotną statystycznie niższą skuteczność w zakresie wymienionych drugorzędowych punktów końcowych. Tym samym wybór liraglutynu do porównania z dulaglutynem obejmuje lek z grupy GLP-1, który może być uznany za najbardziej skuteczny.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W AKL wnioskodawcy dostrzeżono liczne braki i pewne nieścisłości. Przykładowo:

- a. W AKL wnioskodawcy w charakterystyce badania AWARD-6 podano, że w badaniu testowano jedynie hipotezę non-inferiority. Tymczasem z publikacji źródłowej Dungan 2014 wynika, że po przetestowaniu hipotezy non-inferiority podjęto także próbę testowania hipotezy superiority (dla zmiany HbA1c po 26 tyg. względem wartości wyjściowej porównania DUL vs LIR przy non-inferiority uzyskano istotność statystyczną, przy superiority – nie uzyskano).
- b. W AKL wnioskodawcy w wynikach dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badania AWARD-2 pominięto następujące wyniki znajdujące się w publikacji źródłowej Giorgino 2015: odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs, nieprawidłowy poziom parametrów laboratoryjnych: lipazy, amylazy całkowitej, amylazy trzustkowej (wyniki dotyczące lipazy i amylazy całkowitej były na niekorzyść dulaglutynu - różnice istotne statystycznie).
- c. W AKL wnioskodawcy w wynikach dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badania AWARD-6 pominięto następujące wyniki znajdujące się w publikacji źródłowej Dungan 2014: odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs, odsetek pacjentów, którzy doświadczyli przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, odsetki pacjentów u których zaobserwowano

następujące zaburzenia układu pokarmowego: nudności, biegunkę, wymioty, niestrawność, zaparcia; EKG odstępowanie PR.

- d. W AKL wnioskodawcy w wynikach dotyczących skuteczności praktycznej błędnie podano odsetek pacjentów, którzy po 6 miesiącach przyjmowania dulaglutylu osiągnęli HbA1c <7% - wartość tę osiągnęło ok. 52% pacjentów (56/108), których nie utracono z obserwacji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

DUL vs GLA

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA: w badaniu AWARD-2 nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności. Liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (rozdz. 4.2.1.2 AWA). W badaniu oceniano natomiast jakość życia pacjentów. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności badania AWARD-2 – jakość życia

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zmiana punktacji względem wartości wyjściowej				DUL vs GLA	
		DUL 1,5 mg (N=273)		GLA (N=262)		MD LSM [95%CI] *	p**
		Średnia LSM (SE)	p	Średnia LSM (SE)	p		
EQ-5D UK Index	52 tyg.	0,01 (0,01)	bd	-0,04 (0,01)	<0,05	0,05 [0,02; 0,08]	<0,05 (p=0,001)**
	78 tyg.	0,01 (0,01)	bd	0,00 (0,01)	bd	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
EQ-5D VAS	52 tyg.	3,17 (0,85)	<0,05	1,06 (0,88)	bd	2,11 [-0,29; 4,51]	bd
	78 tyg.	3,83 (0,85)	<0,05	2,24 (0,89)	<0,05	1,59 [-0,82; 4,00]	bd
APPADL	52 tyg.	0,9 (0,31)	<0,05	-0,6 (0,32)	bd	1,50 [0,63; 2,37]	<0,05
	78 tyg.	1,0 (0,31)	<0,05	0,3 (0,32)	bd	1,30 [-2,63; 0,03]	<0,05
IW-SP	52 tyg.	0,5 (0,16)	<0,05	0,1 (0,16)	bd	0,40 [-0,04; 0,84]	bd
	78 tyg.	0,5 (0,16)	<0,05	0,1 (0,16)	bd	0,40 [-0,04; 0,84]	<0,05
LBBS behavior	52 tyg.	-2,1 (0,47)	<0,05	-0,8 (0,49)	bd	-1,30 [-2,63; 0,03]	<0,05
	78 tyg.	-2,3 (0,48)	<0,05	-0,9 (0,50)	bd	-1,40 [-2,76; -0,04]	<0,05
LBBS worry	52 tyg.	-2,2 (0,50)	<0,05	-0,3 (0,52)	bd	-1,90 [-3,31; -0,49]	<0,05
	78 tyg.	-2,4 (0,48)	<0,05	-1,2 (0,50)	<0,05	-1,20 [-2,56; 0,16]	<0,05

DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; MD – średnia różnica; SE – błąd standardowy; średnia LSM – średnia najmniejszych kwadratów

* oszacowanie z AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej, tj. abstrakcie konferencyjnym Reaney 2014)

** wartości „p<0,05” przytoczono za abstraktem Raney 2014, wartość p umieszczoną w nawiasie - za publikacją Yu 2016

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie następujących parametrów dotyczących jakości życia: ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D UK Index dla 52 tyg. okresu obserwacji, oceny zdolności wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym wg kwestionariusza APPADL (dla okresu obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.), oceny zachowań dotyczących niskiego poziomu cukru wg testu LBBS behavior (dla okresu obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.), oceny obaw dotyczących niskiego poziomu cukru wg testu LBBS worry (dla okresu obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności badania AWARD-2 – kontrola glikemii

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)			GLA (N=262)			DUL vs GLA	
		Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia różnica LSM	
		wyjściowa (±SD)	końcowa LSM (±SE)		wyjściowa (±SD)	końcowa LSM (±SE)		różnica (95%CI)	p
HbA1c, %	52 tyg.	8,18 (1,0)	7,05 (0,06)	-1,08 (0,06)	8,10 (1,0)	7,50	-0,63 (0,06)	-0,45 (-0,60; -0,29)	<0,001^a
	78 tyg.		7,23 (0,06)	-0,90 (0,07)		7,54	-0,59 (0,07)		
FSG, mg/dl	52 tyg.	165 (49)	135 (2,5)	-27 (3)	163 (48)	130 (2,6)	-32 (3)	5,00 (-3,32; 13,32) ^b	bd
	78 tyg.		bd	bd		bd	bd	[mniejszy spadek FSG w grupie DUL] ^c	<0,05
Insulina na czczo	52 tyg.	114,4 (94,0)	bd	18,1 (6,5)	bd	bd	bd	bd	bd
	78 tyg.		bd	11,2 (6,5)		bd	bd	bd	bd
Glukagon na czczo	52 tyg.	17,5 (9,1)	bd	-3,9 (0,47)	19,4 (10,3)	bd	-3,9 (0,47)	[brak różnic] ^d	
	78 tyg.		bd	-3,6 (0,47)		bd	-3,7 (0,47)		

DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo; GLA – insulina glargine; HbA1c – hemoglobina glikolowana; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean); MD – średnia różnica; SE – błąd standardowy

^a superiority

^b wartość oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej)

^c w publikacji źródłowej Giorgino 2015 napisano jedynie o statystycznie istotnym większym spadku FSG w grupie GLA niż w grupie DUL, nie podano wartości liczbowych

^d w publikacji źródłowej Giorgino 2015 napisano jedynie o braku różnic między grupami, bez podania wartości liczbowych dla średniej różnicy

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej dulaglutyd w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glargine.

Różnica w zmianie wartości FSG dla okresu obserwacji 52 tyg. nie osiągnęła istotności statystycznej, natomiast dla okresu obserwacji 78 tyg. była ona na niekorzyść dulaglutylu – w grupie przyjmującej dulaglutyd zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek wartości FSG niż w grupie przyjmującej insulinę glargine.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami DUL i GLA dla zmiany wartości poziomu glukagonu na czczo, a poziom insuliny na czczo oznaczany był jedynie w grupie DUL.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności badania AWARD-2 – własny pomiar glukozy w osoczu (SPMG)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)			GLA (N=262)			DUL vs GLA		
		Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia różnica		
		wyjściowa (±SD)	końcowa (±SD)		wyjściowa (±SD)	końcowa (±SD)		różnica (95%CI) *	p	
SPMG, mg/dl	przed porannym posiłkiem	52 tyg.	159 (42)	125 (25)	-29 (2)	158 (41)	118 (23)	-37 (2)	8,00 (2,46; 13,54)	<0,05
		78 tyg.		128 (27)	-25 (2)		116 (26)	-38 (2)	13,00 (7,46; 18,56)	≤0,001
	2h po porannym posiłku	52 tyg.	199 (59)	154 (40)	-40 (3)	198 (55)	158 (46)	-36 (3)	-4,00 (-12,32; 4,32)	bd
		78 tyg.		156 (42)	-38 (3)		151 (45)	-41 (3)	3,00 (-5,32; 11,32)	bd

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)			GLA (N=262)			DUL vs GLA	
		Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia różnica	
		wyjściowa (±SD)	końcowa (±SD)		wyjściowa (±SD)	końcowa (±SD)		różnica (95%CI) *	P
przed popołudn. posiłkiem	52 tyg.	161 (53)	128 (33)	-31 (3)	158 (47)	133 (39)	-25 (3)	-6,00 (-14,32; 2,32)	bd
	78 tyg.		129 (33)	-29 (3)		132 (39)	-24 (3)	-5,00 (-13,32; 3,32)	bd
2h po popołudn. posiłku	52 tyg.	186 (58)	150 (38)	-30 (3)	181 (53)	154 (40)	-25 (3)	-5,00 (-13,32; 3,32)	bd
	78 tyg.		152 (35)	-28 (3)		156 (39)	-23 (3)	-5,00 (-13,32; 3,32)	bd
przed wieczorn. posiłkiem	52 tyg.	166 (53)	130 (32)	-30 (3)	157 (48)	138 (41)	-19 (3)	-11,00 (-19,32; -2,68)	<0,05
	78 tyg.		135 (30)	-24 (3)		136 (36)	-20 (3)	-4,00 (-12,32; 4,32)	bd
2h po wieczorn. posiłku	52 tyg.	192 (59)	152 (37)	-36 (3)	185 (54)	159 (43)	-26 (3)	-10,00 (-18,32; -1,68)	<0,05
	78 tyg.		152 (36)	-36 (3)		159 (44)	-26 (3)	-10,00 (-18,32; -1,68)	<0,05
Pora snu	52 tyg.	179 (53)	143 (35)	-33 (3)	173 (49)	150 (38)	-23 (3)	-10,00 (-18,32; -1,68)	<0,05
	78 tyg.		145 (33)	-30 (3)		151 (45)	-22 (3)	-8,00 (-16,32; 0,32)	<0,05
3.00 rano lub 5h po położeniu się spać	52 tyg.	149 (44)	123 (26)	-21 (2)	147 (38)	118 (28)	-26 (2)	5,00 (-0,54; 10,54)	bd
	78 tyg.		124 (28)	-21 (2)		118 (29)	-26 (2)	5,00 (-0,54; 10,54)	bd
Dziennie 2h po posiłku	52 tyg.	192 (49)	152 (33)	-35 (2)	188 (45)	157 (36)	-29 (2)	-6,00 (-11,54; -0,46)	bd
	78 tyg.		154 (31)	-34 (3)		155 (38)	-30 (3)	-4,00 (-12,32; 4,32)	bd

* wartość oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej, tj. Giorgino 2015)

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na niekorzyść dulaglutylu, tj. mniejszy spadek wartości w grupie DUL, w zakresie parametru własny pomiar glukozy w osoczu (SPMG) dla pomiaru wykonanego przed porannym posiłkiem (dla okresu obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.), natomiast różnice na korzyść dulaglutylu, tj. większy spadek wartości w grupie DUL, dla pomiaru wykonanego przed wieczornym posiłkiem dla 52 tyg. okresu obserwacji, 2 godziny po wieczornym posiłku (dla okresu obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.) i w porze snu (dla okresu obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.). Dla pozostałych pomiarów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności badania AWARD-2 – masa ciała

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)			GLA (N=262)			DUL vs GLA	
		Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia wartość		Zmiana (±SE)	Średnia różnica LSM	
		wyjściowa (±SD)	końcowa LSM (±SE)		wyjściowa (±SD)	końcowa LSM (±SE)		różnica (95%CI) *	P
Masa ciała, kg	52 tyg.	85 (18)	bd	-1,87 (0,24)	88 (20)	bd	1,44 (0,24)	-3,31 (-3,98; -2,64) ^b	<0,001
	78 tyg.		bd ^a	bd		bd ^a	bd	-3,24 (-3,96; -2,52) ^b	<0,001

^a wg publikacji źródłowej Giorgino 2015 zmiany średnich wartości LS zostały utrzymane w okresie obserwacji 78 tygodni (Giorgino 2015)

^b wartość oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej, tj. Giorgino 2015)

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej. U pacjentów przyjmujących dulaglutyd zaobserwowano spadek masy ciała, podczas gdy u pacjentów przyjmujących insulinę glargine nastąpił wzrost masy ciała.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badania AWARD-2 – gospodarka lipidowa

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)			GLA (N=262)			DUL vs GLA
		Mediana		Zmiana (Q1,Q3)	Mediana		Zmiana (Q1,Q3)	Średnia różnica
		wyjściowa (Q1,Q3)	końcowa (Q1,Q3)		wyjściowa (Q1,Q3)	końcowa (Q1,Q3)		
Cholesterol całkowity	52 tyg.	4,56 (3,83, 5,31)	bd	-0,08 (-0,50, 0,42)	4,40 (3,81, 5,08)	bd	0,04 (-0,34, 0,42)	[brak różnic] ^a
	78 tyg.		bd	0,02 (-0,42, 0,49)		bd	0,02 (-0,36, 0,49)	[brak różnic] ^a
LDL	52 tyg.	2,41 (1,81, 3,16)	bd	-0,05 (-0,39, 0,44)	2,33 (1,79, 2,95)	bd	0,03 (-0,21, 0,39)	[brak różnic] ^a
	78 tyg.		bd	0 (-0,38, 0,42)		bd	0,03 (-0,23, 0,48)	[brak różnic] ^a
HDL	52 tyg.	1,14 (0,98, 1,37)	bd	0 (-0,11, 0,10)	1,18 (1,01, 1,35)	bd	-0,03 (-0,13, 0,08)	[brak różnic] ^a
	78 tyg.		bd	0 (-0,11, 0,1)		bd	-0,04 (-0,13, 0,08)	[brak różnic] ^a
trójglicerydy	52 tyg.	1,75 (1,21, 2,40)	bd	0,03 (-0,38, 0,36)	1,68 (1,24, 2,38)	bd	-0,02 (-0,35, 0,38)	[brak różnic] ^a
	78 tyg.		bd	0,05 (-0,34, 0,50)		bd	0 (-0,33, 0,37)	[brak różnic] ^a

^a w publikacji źródłowej Giorgino 2015 napisano jedynie o braku różnic między grupami, bez podania wartości liczbowych dla średniej różnicy

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany parametrów lipidowych.

DUL vs LIR

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności badania AWARD-6 – kontrola glikemii i masy ciała

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL (N=299)			LIR (N=300)			DUL vs LIR	
		Wyjściowa LSM (±SE)	Zmiana LSM (±SE)	p	Wyjściowa LSM (±SE)	Zmiana LSM (±SE)	p	Średnia różnica	
								różnica (95%CI)	p ^a
HbA1c, %	26 tyg.	8,1 (0,8)	-1,42 (0,05)	<0,0001	8,1 (0,8)	-1,36 (0,05)	<0,0001	-0,06 (-0,19; 0,07)	<0,0001
FSG, mmol/L		9,3 (2,2)	-1,93 (0,12)	<0,0001	9,2 (2,3)	-1,90 (0,12)	<0,0001	-0,03 (-0,32; 0,25)	0,83
PPG, mmol/L		10,7 (0,1)	-2,56 (0,09)	<0,0001	10,6 (0,1)	-2,43 (0,09)	<0,0001	-0,13 (-0,36; 0,10)	0,26
Masa ciała, kg ^b		93,8 (18,2)	-2,90 (0,22)	<0,0001	94,4 (19,0)	-3,61 (0,22)	<0,0001	0,71 (0,17; 1,26)	0,011

DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo; HbA1c – hemoglobina glikolowana; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean); MD – średnia różnica; PPG - poposiłkowy pomiar stężenia glukozy we krwi mierzony 2 godziny po posiłku; SE – błąd standardowy

^a wartość p dla hipotezy non-inferiority

^b wg autorów publikacji Dungan 2014 zbieżne wyniki otrzymano dla zmiany BMI (nie przedstawiono szczegółowych danych)

W badaniu AWARD-6 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień w porównaniu do pacjentów przyjmujących liraglutyd w dawce 1,8 mg/dobę wykazano, że dulaglutyd nie jest gorszy niż liraglutyd (hipoteza non-inferiority) w zakresie zmiany wartości HbA1c oraz w zakresie zmiany masy ciała. Zarówno w grupie DUL jak i w grupie LIR zaobserwowano statystycznie istotny spadek wartości HbA1c oraz spadek masy ciała względem wartości wyjściowych.

W grupie DUL i w grupie LIR zaobserwowano statystycznie istotny spadek wartości stężenia glukozy na czczo (FSG) oraz poposiłkowego pomiaru stężenia glukozy we krwi mierzonej 2 godziny po posiłku (PPG) względem wartości wyjściowych, ale nie osiągnięto istotności statystycznej dla porównania między grupami.

Skuteczność praktyczna

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności retrospektywnego badania obserwacyjnego Göke 2017 – kontrola glikemii i masy ciała

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL		
		Wartość wyjściowa (±SD) dla N=141	Wartość końcowa (±SD) dla N=108	p
HbA1c, %	6 miesięcy.	8,07 (1,36)	6,9 (0,9)	<0,0001
Masa ciała, kg		109 (21,4)	105 (25,1)	<0,0005
BMI, kg/m ²		37,5 (6,5)	36,3 (0,6)	<0,0001
Chorzy z HbA1c <7%, n (%)		19 (13,5)	56 (51,9)	-
Chorzy z HbA1c ≥7%<8%, n (%)		57 (40,4)	29 (26,9)	-
Chorzy z HbA1c ≥8%<9%, n (%)		22 (15,6)	5 (4,6)	-
Chorzy z HbA1c ≥9%, n (%)		27 (19,1)	2 (1,9)	-

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Goke 2017 po 6 miesiącach obserwacji u pacjentów, których nie utracono z obserwacji zaobserwowano statystycznie istotny spadek poziomu HbA1c, masy ciała oraz wartości BMI względem wartości wyjściowych w populacji wyjściowej, a odsetek chorych z poziomem HbA1c <7% wzrósł 4-krotnie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-2 – hipoglikemia

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów, n (%)			Epizody hipoglikemii, n			Liczba zdarzeń /pacjentorok (SD)		
		DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p
Hipoglikemia całkowita	52 tyg.	151 (55,3)	181 (69,1)	<0,05	1291	1910	-	5,18 (9,08)	7,86 (10,76)	<0,05
	78 tyg.	160 (58,6)	187 (71,4)	<0,05	1522	2423	-	4,31 (7,65)	6,92 (9,50)	≤0,001
Hipoglikemia udokumentowana objawowa	52 tyg.	103 (37,7)	123 (46,9)	<0,05	515	789	-	2,03 (4,16)	3,34 (5,91)	<0,05
	78 tyg.	110 (40,3)	134 (51,1)	<0,05	607	1033	-	1,67 (3,58)	3,03 (5,63)	<0,05
Hipoglikemia bezobjawowa	52 tyg.	113 (41,4)	136 (51,9)	<0,05	757	1093	-	3,08 (6,97)	4,41 (8,72)	bd
	78 tyg.	121 (44,3)	142 (54,2)	<0,05	884	1358	-	2,56 (5,90)	3,80 (7,24)	<0,05
Hipoglikemia nocna	52 tyg.	64 (23,4)	98 (37,4)	≤0,001	185	519	-	0,90 (3,13)	2,07 (4,67)	≤0,001
	78 tyg.	70 (25,6)	104 (39,7)	≤0,001	215	635	-	0,77 (2,97)	1,81 (4,12)	≤0,001
Hipoglikemia dzienna	52 tyg.	139 (50,9)	167 (63,7)	<0,05	1104	1386	-	4,27 (8,08)	5,76 (9,12)	<0,05
	78 tyg.	147 (53,8)	176 (67,2)	<0,05	1303	1783	-	3,53 (6,60)	5,10 (7,98)	<0,05
	52 tyg.	1 (0,4)	2 (0,8)	bd	1	2	-	0,00 (0,06)	0,01 (0,09)	bd

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów, n (%)			Epizody hipoglikemii, n			Liczba zdarzeń /pacjentorok (SD)		
		DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p
Hipoglikemia ciężka	78 tyg.	2 (0,7)	2 (0,8)	bd	2	2		0,01 (0,06)	0,01 (0,06)	bd

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glarginę w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów oraz statystycznie istotną mniejszą liczbę zdarzeń/pacjentorok dla punktów końcowych: hipoglikemia całkowita, hipoglikemia udokumentowana objawowa, hipoglikemia bezobjawowa (różnica nieistotna statystycznie w przypadku liczba zdarzeń/pacjentorok dla 52-tyg. okresu obserwacji), hipoglikemia nocna, hipoglikemia dzienna.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie hipoglikemii ciężkiej (odnotowano pojedyncze przypadki w obu grupach pacjentów).

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-2

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	OR (95%CI) *	p**
Zgony, n (%)	52 tyg.	0 (0)	2 (0,8)	0,19 (0,01; 3,99)	ns
	78 tyg.	0 (0)	2 (0,8)	0,19 (0,01; 3,99)	ns
Ciężkie zdarzenia niepożądane	52 tyg.	24 (8,8)	28 (10,7)	0,81 (0,45; 1,43)	ns
	78 tyg.	32 (11,7)	32 (12,2)	0,95 (0,57; 1,61)	ns
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs, n (%)	52 tyg.	189 (69,2)	175 (66,8)	1,12 (0,78; 1,61)	ns
	78 tyg.	201 (73,6)	192 (73,3)	1,02 (0,69; 1,49)	ns
Przerwanie leczenia z powodu AEs	52 tyg.	8 (2,9)	4 (1,5)	1,95 (0,58; 6,55)	ns
	78 tyg.	9 (3,3)	5 (1,9)	1,75 (0,59; 5,09)	ns

TEAEs – (ang. treatment emergent adverse events) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; AEs – (ang. adverse events) zdarzenia niepożądane

* wartość oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej);

** w badaniu AWARD-2 wartości p dla porównania bezpieczeństwa DUL vs GLA były podawane jedynie w przypadku, gdy $p \leq 0,05$ i zdarzenia odnotowano w obu grupach

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. zarówno w 52-tyg. okresie obserwacji, jak i w 78 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zgonów. U pacjentów przyjmujących insulinę glarginę w 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 zgony (0,8%), odsetek ten nie uległ zmianie w 78 tyg. okresie obserwacji. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W 78-tyg. okresie obserwacji blisko 75% pacjentów w każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 12% pacjentów, jednakże przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło tylko 2-3% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-2 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	OR (95%CI) *	p**
Zaburzenia układu pokarmowego					
Biegunka	52 tyg.	29 (10,6)	10 (3,8)	3,00 (1,43; 6,28)	<0,05
	78 tyg.	29 (10,6)	15 (5,7)	1,96 (1,02; 3,74)	0,04 *
Nudności	52 tyg.	39 (14,3)	4 (1,5)	10,75 (3,78; 30,54)	<0,001
	78 tyg.	42 (15,4)	4 (1,5)	11,73 (4,14; 33,21)	<0,001

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	OR (95%CI) *	p**
Zaburzenia układu pokarmowego					
Niestrawność	52 tyg.	18 (6,6)	6 (2,3)	3,01 (1,18; 7,71)	<0,05
	78 tyg.	19 (7,0)	6 (2,3)	3,19 (1,25; 8,12)	<0,05
Wymioty	52 tyg.	17 (6,2)	3 (1,1)	5,73 (1,66; 19,80)	<0,05
	78 tyg.	18 (6,6)	3 (1,1)	6,09 (1,77; 20,94)	<0,05
Ból nadbrzusza	52 tyg.	13 (4,8)	2 (0,8)	6,50 (1,45; 29,09)	<0,05
	78 tyg.	14 (5,1)	2 (0,8)	7,03 (1,58; 31,23)	<0,05
Infekcje i zakażenia pasożytnicze					
Zapalenie oskrzeli	52 tyg.	5 (1,8)	9 (3,4)	0,52 (0,17; 1,59)	ns
	78 tyg.	9 (3,3)	14 (5,3)	0,60 (0,26; 1,42)	ns
Grypa	52 tyg.	11 (4,0)	10 (3,8)	1,06 (0,44; 2,53)	ns
	78 tyg.	12 (4,4)	13 (5,0)	0,88 (0,39; 1,97)	ns
Zapalenie nosogardzieli	52 tyg.	13 (4,8)	17 (6,5)	0,72 (0,34; 1,51)	ns
	78 tyg.	15 (5,5)	23 (8,8)	0,60 (0,32; 1,19)	ns
Infekcja górnych dróg oddechowych	52 tyg.	14 (5,1)	14 (5,3)	0,96 (0,45; 2,05)	ns
	78 tyg.	15 (5,5)	23 (8,8)	0,84 (0,41; 1,71)	ns
Infekcja dróg moczowych	52 tyg.	8 (2,9)	11 (4,2)	0,69 (0,27; 1,74)	ns
	78 tyg.	11 (4,0)	15 (5,7)	0,69 (0,31; 1,53)	ns
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy	52 tyg.	21 (7,7)	10 (3,8)	2,10 (0,97; 4,55)	ns
	78 tyg.	22 (8,1)	13 (5,0)	1,68 (0,83; 3,41)	ns

* wartość oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej)

** w badaniu AWARD-2 wartości p dla porównania bezpieczeństwa DUL vs GLA były podawane jedynie w przypadku, gdy $p \leq 0,05$ i zdarzenia odnotowano w obu grupach

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, biegunka, ból głowy, niestrawność, wymioty.

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glarginę w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu pokarmowego, tj.: biegunka, nudności, niestrawność, wymioty, ból nadbrzusza. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania infekcji i zakażeń pasożytniczych oraz zaburzeń układu nerwowego.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-2 – nieprawidłowe parametry laboratoryjne

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p*
Pacjenci, u których wystąpiła ≥ 1 nieprawidłowość związana z leczeniem, n (%)				
Lipaza	52 tyg.	97 (35,5)	46 (17,6)	<0,001
	78 tyg.	102 (37,4)	50 (19,1)	<0,001
Amylaza całkowita	52 tyg.	43 (15,8)	22 (8,4)	<0,05
	78 tyg.	43 (15,8)	24 (9,2)	<0,05
Amylaza trzustkowa	52 tyg.	42 (15,4)	29 (11,1)	bd
	78 tyg.	44 (16,1)	34 (13,0)	bd
Pacjenci z poziomem enzymów trzustkowych $>3xULN$, n (%)				
Lipaza	wyjściowo	11 (4,0)	8 (3,1)	-
	52 tyg.	38 (14,1)	14 (5,4)	<0,001

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p*
Pacjenci, u których wystąpiła ≥ 1 nieprawidłowość związana z leczeniem, n (%)				
	78 tyg.	45 (16,7)	14 (5,4)	<0,001
Amylaza całkowita	wyjściowo	0	0	-
	52 tyg.	4 (1,5)	1 (0,4)	ns
	78 tyg.	4 (1,5)	1 (0,4)	ns
Amylaza trzustkowa	wyjściowo	4 (1,5)	1 (0,4)	ns
	52 tyg.	12 (4,5)	3 (1,2)	ns
	78 tyg.	14 (5,2)	4 (1,6)	ns

3xULN – (ang. upper limit normal) wartości 3-krotnie przekraczające górną granicę normy

* w badaniu AWARD-2 wartości p dla porównania bezpieczeństwa DUL vs GLA były podawane jedynie w przypadku, gdy $p \leq 0,05$ i zdarzenia odnotowano w obu grupach

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej jedna nieprawidłowość związana z leczeniem w zakresie następujących parametrów laboratoryjnych: poziom lipazy, poziom amylazy całkowitej. W przypadku lipazy nieprawidłowości odnotowano u ponad 35% pacjentów przyjmujących dulaglutyd, podczas gdy w grupie przyjmującej insulinę glargine nieprawidłowości odnotowano u niecałych 20% pacjentów.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poziom lipazy trzykrotnie przekraczający górną granicę normy, również był wyższy w grupie przyjmującej dulaglutyd i wynosił ok. 15% w porównaniu do ok. 5% w grupie przyjmującej insulinę glargine.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do odsetka pacjentów z nieprawidłowym poziomem amylazy trzustkowej.

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg odnotowano jeden przypadek ostrego zapalenia trzustki (zdiagnozowany 302 dni od rozpoczęcia terapii) i jeden przypadek przewlekłego zapalenia trzustki (zdiagnozowany 107 dni od rozpoczęcia terapii). U pacjentów przyjmujących insulinę glargine nie odnotowano przypadków zapalenia trzustki.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-2 – układ sercowo-naczyniowy

Punkt końcowy	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)		GLA (N=262)		DUL vs GLA	
		Średnia wartość wyjściowa (\pm SD)	Zmiana LSM (\pm SE)	Średnia wartość wyjściowa (\pm SD)	Zmiana LSM (\pm SE)	Średnia różnica LSM	
						różnica (95%CI)	P
Ciśnienie krwi - skurczowe	52 tyg.	132 (16)	0,17 (0,81)	130 (16)	0,51 (0,83)	-0,34 (-2,61; 1,93)	ns
	78 tyg.		-0,70 (0,85)		0,51 (0,87)		
Ciśnienie krwi - rozkurczowe	52 tyg.	79 (9)	-0,26 (0,48)	78 (9)	-0,93 (0,49)	-0,67 (-0,67; 2,01)	ns
	78 tyg.		-0,44 (0,52)		-1,04 (0,53)		
Częstość rytmu serca	52 tyg.	76,14 (9,74)	1,29 (0,50)	76,72 (9,24)	-0,52 (0,51)	1,81 (0,41; 3,21)	<0,05
	78 tyg.		1,31 (0,50)		-0,91 (0,51)		

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano statystycznie istotną zmianę częstości rytmu serca, z tym że zaobserwowana zmiana była niewielka, średnio półtora uderzenia na

minutę (średnia najmniejszych kwadratów). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany ciśnienia krwi.

DUL vs LIR

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-6 – hipoglikemia

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów, n (%)				Średni roczny wskaźnik	
		DUL (N=299)	LIR (N=300)	OR (95%CI)*	p*	DUL (N=299)	LIR (N=300)
Hipoglikemia całkowita	26 tyg.	26 (8,7)	17 (5,7)	1,59 (0,84; 2,99)	ns	0,34 (1,44)	0,52 (3,01)
Hipoglikemia udokumentowana objawowa		8 (2,7)	8 (2,7)	1,00 (0,37; 2,71)	ns	0,12 (0,98)	0,29 (2,09)
Hipoglikemia nocna		4 (1,3)	6 (2,0)	0,66 (0,19; 2,38)	ns	0,07 (0,59)	0,14 (1,25)
Hipoglikemia ciężka		0 (0,0)	0 (0,0)	nd	nd	0 (0,0)	0 (0,0)

* oszacowania pochodzące z analiz wnioskodawcy, brak w publikacji źródłowej

W badaniu AWARD-6 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień oraz u pacjentów przyjmujących liraglutyd w dawce 1,8 mg/dobę nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odsetku pacjentów z hipoglikemią.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-6

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL (N=299)	LIR (N=300)	OR (95%CI) *	p
Zgony, n (%)	26 tyg.	0	0	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)		5 (2%)	11 (4%)	0,45 (0,15; 1,30)	ns
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs, n (%)		185 (62%)	189 (63%)	0,95 (0,68; 1,33)	ns
Przerwanie leczenia z powodu AEs		18 (6%)	18 (6%)	1,00 (0,51; 1,97)	ns

TEAEs – (ang. treatment emergent adverse events) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; AEs – (ang. adverse events) zdarzenia niepożądane

* oszacowania pochodzące z analiz wnioskodawcy, brak w publikacji źródłowej

W badaniu AWARD-6 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień oraz u pacjentów przyjmujących liraglutyd w dawce 1,8 mg/dobę nie zaobserwowano zgonów w trakcie 26-tygodniowego okresu obserwacji.

W 26-tyg. okresie obserwacji ponad 60% pacjentów w każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, jednakże ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły tylko 2-4% pacjentów, a przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 6% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-6 – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL (N=299)	LIR (N=300)	OR (95%CI)	p*
Zaburzenia układu pokarmowego					
Zaburzenia układu pokarmowego ogółem	26 tyg.	107 (36%)	107 (36%)	1,01 (0,72; 1,40)	0,98
Nudności		61 (20%)	54 (18%)	1,17 (0,78; 1,75)	0,46
Biegunka		36 (12%)	36 (12%)	1 (0,61; 1,64)	0,99
Wymioty		21 (7%)	25 (8%)	0,83 (0,45; 1,52)	0,55

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL (N=299)	LIR (N=300)	OR (95%CI)	p*
Zaburzenia układu pokarmowego					
Niestrawność		24 (8%)	18 (6%)	1,37 (0,73; 2,58)	0,33
Zaparcia		11 (4%)	17 (6%)	0,64 (0,29; 1,38)	0,25
Pozostałe					
Zapalenie nosogardzieli	26 tyg.	23 (8%)	21 (7%)	1,11 (0,60; 2,05)	0,75
Ból głowy		22 (7%)	25 (8%)	0,87 (0,48; 1,59)	0,66
Ból pleców		11 (4%)	15 (5%)	0,73 (0,33; 1,61)	0,43
Spadek apetytu		16 (5%)	20 (7%)	0,79 (0,40; 1,56)	0,50

W badaniu AWARD-6 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień oraz u pacjentów przyjmujących liraglutyd w dawce 1,8 mg/dobę najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności (ok. 20% pacjentów), biegunka, niestrawność, wymioty, zapalenie nosogardzieli, ból głowy. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-6 – układ sercowo-naczyniowy

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zmiana LSM względem wartości wyjściowej (\pm SE)		DUL vs LIR	
		DUL (N=299)	LIR (N=300)	MD (95%CI) *	p
Ciśnienie krwi – skurczowe, mm Hg	26 tyg.	-3,36 (0,7)	-2,82 (0,7)	-0,54 (-2,48; 1,40)	0,60
Ciśnienie krwi – rozkurczowe, mm Hg		-0,22 (0,4)	-0,31 (0,4)	0,09 (-1,02; 1,20)	0,88
Częstość rytmu serca, mm Hg		2,37 (0,4)	3,12 (0,4)	-0,75 (-1,86; 0,36)	0,25
EKG odstęp PR ^a , ms		3,8 (0,81)	3,3 (0,80)	bd	0,62

EKG odstęp PR - odległość pomiędzy wierzchołkami dwóch kolejnych załamek R (służy do obliczenia czynności rytmu serca)

* oszacowania pochodzące z analiz wnioskodawcy, brak w publikacji źródłowej

W badaniu AWARD-6 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień w porównaniu do pacjentów przyjmujących liraglutyd w dawce 1,8 mg/dobę nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany ciśnienia krwi, częstości rytmu serca i parametru EKG odstęp PR.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-6 – nieprawidłowe parametry laboratoryjne

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Zmiana LSM względem wartości wyjściowej (\pm SE)		p
		DUL (N=299)	LIR (N=300)	
Zmiana poziom enzymów trzustkowych, mediana IQR				
Amylaza całkowita, U/L	26 tyg.	7 (0-14)	6 (0-13)	0,19
Lipaza, U/L		7 (1-18)	11 (2-23)	0,012
Pacjenci, u których wystąpiły nieprawidłowości w poziomie enzymów trzustkowych związane z leczeniem, n (%)				
Amylaza całkowita	26 tyg.	18 (6%)	20 (7%)	0,75
Lipaza ^a		63 (25%)	84 (33%)	0,052
Pacjenci z poziomem enzymów trzustkowych >3xULN, n (%)				
Amylaza całkowita	26 tyg.	1 (<1%)	0	0,50
Lipaza		11 (4%)	9 (3%)	0,64

3xULN – (ang. upper limit normal) wartości 3-krotnie przekraczające górną granicę normy

^a pomiar lipazy przeprowadzono u następującej liczby pacjentów: DUL N=252, LIR N=256

W badaniu AWARD-6 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień w porównaniu do pacjentów przyjmujących liraglutyd w dawce 1,8 mg/dobę zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w zakresie zmiany poziomu lipazy - mniejsza zmiana względem wartości wyjściowej niż w grupie pacjentów przyjmujących liraglutyd, jednak różnice zaobserwowane w odsetku pacjentów z nieprawidłowym poziomem lipazy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmian poziomu amylazy całkowitej.

Skuteczność praktyczna

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Göke 2017 u pacjentów, których nie utracono z 6-miesięcznego okresu obserwacji leczenie dulaglutydem było dobrze tolerowane. U 13 pacjentów po rozpoczęciu leczenia zaobserwowano przejściowe wzdęcia lub łagodne nudności.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ferdinand 2016

Wg publikacji Ferdinand 2016 (N=6 010) mającej na celu ocenę wystąpienia ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących dulaglutyd, wyniki metaanalizy wyników 9 randomizowanych badań klinicznych wskazują, że dulaglutyd w porównaniu z aktywnym komparatorem (insuliną glargine, eksenatydem, sitagliptyną i metforminą) lub z placebo nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wynik dla złożonego punktu końcowego złożonego ze zgonu z powody zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończonego zgonem udaru oraz hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (MACE): HR= 0,63 (0,24; 1,63), p=0,255.

REWIND

Trwające obecnie badanie REWIND (NCT01394952) ma na celu ocenę możliwości zmniejszenia częstości występowania poważnych schorzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z przebytymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami naczyń lub chorobą nerek lub u pacjentów narażonych na co najmniej dwa czynniki ryzyka sercowo-naczyniowe i przyjmujących inne leki przeciwcukrzycowe.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL

Wg ChPL Trulicity do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często, tj. $\geq 1/10$, należą: hipoglikemia (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glimepirydem, metforminą lub metforminą i glimepirydem), nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Trulicity:

- Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ objawy te, tj. nudności, wymioty i (lub) biegunka, mogą spowodować odwodnienie, prowadzące potencjalnie do pogorszenia czynności nerek. Nie przeprowadzono badań dulaglutytu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z ciężkim porażeniem żołądka, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

- Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiązało się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki w związku ze stosowaniem dulaglutytu. (...) W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania dulaglutytu. W razie potwierdzenia zapalenia trzustki nie należy wznowiać podawania dulaglutytu. Jeśli brak jest innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki, samo podwyższenie stężeń enzymów trzustkowych nie jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

- Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących dulaglutyd w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można obniżyć zmniejszając dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.

- Niebadane grupy pacjentów

Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

- Ocena układu sercowo-naczyniowego

W metaanalizie badań fazy II i III wykazano, że ogółem u 51 pacjentów (dulaglutyd: 26 [N = 3885]; wszystkie komparatory: 25 [N = 2125]) wystąpił co najmniej jeden incydent sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, udar mózgu bez skutku śmiertelnego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej). Wykazano brak wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem dulaglutytu w porównaniu z leczeniem stosowanym w grupach kontrolnych (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]).

FDA

FDA wymienia Trulicity wśród leków zidentyfikowanych w okresie I-III 2017 przez FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), u których należy rozważyć potencjalne ryzyko możliwości wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości. FDA rozważa potrzebę podjęcia postępowania w tym zakresie.

Źródło:

<https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/ucm565425.htm>

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i insuliny długodziałające (LAA). Wyniki skuteczności dla porównania z głównym komparatorem przedstawiono jedynie dla porównania dulaglutytu z insuliną glargine należącą do LAA, ze względu na brak badań pierwotnych porównujących dulaglutyd z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH. Komparatorem uzupełniającym jest liraglutyd – inny preparat z grupy analogów GLP-1, do której należy oceniana interwencja.

Odnaleziono jedno badanie pierwotne porównujące dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień z insuliną glargine. Badanie AWARD-2 było badaniem wieloośrodkowym, randomizowanym, typu open-label, obejmującym 273 pacjentów w grupie DUL 1,5 mg i 262 pacjentów w grupie GLA. W badaniu przyjęto hipotezę badawczą non-inferiority dla pierwszorzędowego punktu końcowego zmiany HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania DUL 1,5 mg vs insulina glargine, a po osiągnięciu poziomu istotności statystycznej – superiority.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu AWARD-2 populacja pacjentów była szersza niż populacja wnioskowana, pod względem wartości BMI, niż wnioskowane kryterium BMI ≥ 35 kg/m² (BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m², średnie wartości BMI: DUL: 31±5 kg/m², GLA: 32±5 kg/m²). Z tym że wyniki analizy post-hoc dla randomizowanych badań porównujących dulaglutyd z aktywnym komparatorem (AWARD-1, -2, -3, -4, -5, -6), przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Vázquez 2015, nie wykazały, aby wyjściowe wartości BMI pacjentów w sposób istotny statystycznie wpływały na redukcję wartości HbA1c przez dulaglutyd i jego komparatory (w tym insulinę glargine i liraglutyd).

Ponadto kryteria włączenia dopuszczały pacjentów z niższą wartością HbA1c niż wnioskowane $\geq 8\%$ (kryterium włączenia w fazie przygotowawczej badania: HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$, w fazie głównej: HbA1c $> 6,5\%$), jednakże średnie wyjściowe wartości HbA1c były zgodne z wnioskowanymi: DUL: HbA1c=8,2%, GLA: HbA1c=8,1%. Należy tutaj zwrócić uwagę, że wyniki analizy post-hoc dla randomizowanych badań dotyczących dulaglutytu (AWARD-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8) wskazują, że u pacjentów z wyjściowym HbA1c $\geq 8,5\%$ obserwuje się większy spadek wartości HbA1c pod wpływem dulaglutytu niż u pacjentów z wyjściowym HbA1c poniżej tej wartości (Gallwitz 2017).

W badaniu zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutytu w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej dulaglutyd w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glargine ($p < 0,001$ dla hipotezy superiority).

Wyniki badania AWARD-2 wskazują na większą skuteczność dulaglutytu w porównaniu do insuliny glargine w zakresie spadku wartości HbA1c, należy jednak zwrócić uwagę, że jest to punkt końcowy surogatowy, a końcowa wartość osiągnięta po 78 tyg. przyjmowania dulaglutytu jest wyższa niż próg wskazywany jako cel terapeutyczny leczenia cukrzycy typu 2 wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017, tj. osiągnięcie HbA1c $\leq 7,0\%$. Co więcej średnia wartość osiągnięta dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 78 tyg. jest wyższa niż wartość osiągnięta dla 52 tyg. obserwacji: HbA1c=7,23 % dla 78 tyg., HbA1c=7,05% dla 52 tyg. (wartości przedstawione jako średnie najmniejszych kwadratów). Należy zwrócić też uwagę, że w badaniu AWARD-2 nie wykazano istotnych statystycznie różnic na korzyść dulaglutytu w zakresie zmian wartości pozostałych parametrów dotyczących kontroli glikemii, tj. stężenia glukozy na czczo (FSG), insuliny na czczo, glukagonu na czczo. Co więcej wg publikacji źródłowej Giorgino 2015, w badaniu zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek FSG w grupie DUL (nie podano wartości liczbowych).

Wyniki skuteczności praktycznej pochodzące z retrospektywnego badania obserwacyjnego Göke 2017 zdają się potwierdzać skuteczność dulaglutytu w obniżaniu wartości HbA1c, a średnia wartość osiągnięta u pacjentów po 6 miesiącach terapii jest poniżej progu wskazywanego przez wytyczne PTD 2017 jako cel terapeutyczny (wyjściowe HbA1c = 8,07 ($\pm 1,36$), końcowe HbA1c = 6,9 ($\pm 0,9$), $p < 0,0001$). Należy jednak zwrócić uwagę na dużą utratę pacjentów z obserwacji (z wyjściowych 141 pacjentów dane dla 6-miesięcznego okresu obserwacji uzyskano od 108 pacjentów) oraz na to, że pacjenci przed przystąpieniem do leczenia dulaglutylem stosowali znacznie więcej leków przeciwcukrzycowych niż zakłada wskazanie refundacyjne dla dulaglutytu, tj. nie tylko metforminę i pochodne sulfonilomocznika, ale także inne leki, w tym insuliny.

Wątpliwości nie budzą natomiast wyniki dotyczące korzystnego wpływu dulaglutytu na spadek masy ciała. Statystycznie istotna różnica na korzyść dulaglutytu utrzymywała się na podobnym poziomie dla 52 tyg. i 78 tyg. okresu obserwacji ($p < 0,001$). Zaobserwowany średni spadek masy ciała w grupie DUL był stosunkowo niewielki – niecałe 2 kg z wyjściowej średniej masy ciała wynoszącej 85 kg, jednakże w grupie GLA w tym samym czasie zaobserwowano wzrost masy ciała – średnio o ok. 1,5 kg. Jak wspomniano wyżej, wyniki te dotyczą populacji o średniej niższej wartości BMI niż wartość dla populacji docelowej określonej w ocenianym wniosku refundacyjnym

dla Trulicity, jednakże wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego Göke 2017 potwierdzają korzystny wpływ dulaglutylu na spadek masy ciała, a dotyczą pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² (wartość wyjściowa BMI 37,5 kg/m²). Oczywiście należy mieć na uwadze opisane wyżej ograniczenia badania Göke 2017.

Wyniki dotyczące korzystnego wpływu dulaglutylu na spadek masy ciała mogą wskazywać na zasadność zastosowania dulaglutylu u wnioskowanej grupy pacjentów z wysokim wskaźnikiem BMI. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego zamieszczoną w AWA Victoza OT.4350.12.2017 insulinoterapia pozwala na kontrolę glikemii, jednak głównymi skutkami ubocznymi jest wzrost masy ciała pacjenta. Także Pani Anna Śliwińska, Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, wskazuje na istotność obniżania masy ciała pacjentów w leczeniu cukrzycy typu 2. Według opinii Pani Prezes „Objęcie refundacją powyższej terapii pozwoli na poprawę wyrównania metabolicznego pacjentów z cukrzycą typu 2 bez wzrostu ryzyka hipoglikemii, przy jednoczesnym obniżeniu masy ciała. Umożliwi również odroczenie w czasie włączenia kolejnego etapu leczenia cukrzycy, jakim jest insulinoterapia”

W badaniu AWARD-2 nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności, a liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (w grupie DUL nie odnotowano zgonów, w grupie GLA – zaobserwowano 2 zgony). Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść dulaglutylu, jednakże pochodzą one głównie z abstraktu konferencyjnego Reaney 2014, co nieco ogranicza ich wiarygodność.

Przeglądy systematyczne przedstawione przez wnioskodawcę w AKL w większości dotyczą całej grupy analogów GLP-1. Przedstawione w nich wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutylu w porównaniu z aktywnymi komparatorami są zgodne z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu AWARD-2 wskazują, że dulaglutyd jest lekiem bezpieczniejszym od insuliny glargine pod względem ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Należy jednak zwrócić uwagę na statystycznie istotne częstsze występowanie zaburzeń układu pokarmowego, takich jak biegunka, nudności, niestrawność, wymioty, bóle nadbrzusza (co jest zgodne z informacjami z ChPL Trulicity), a także wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej jedna nieprawidłowość związana z leczeniem w zakresie następujących parametrów laboratoryjnych: poziom lipazy, poziom amylazy całkowitej. Biorąc pod uwagę, że u pacjentów przyjmujących dulaglutyd we wnioskowanej dawce 1,5 mg odnotowano dwa przypadki zapalenia trzustki (jeden ostrego zapalenia trzustki i jeden przewlekłego), a dodatkowo jeden przypadek ostrego zapalenia trzustki wystąpił u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 0,75 mg, konieczne wydają się dalsze badania dotyczące wpływu dulaglutylu na poziom enzymów trzustkowych i ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki. Ponadto dalszych badań wymaga wpływ dulaglutylu na układ sercowo-naczyniowy, mimo że zaobserwowana w badaniu zmiana zmianę częstości rytmu serca była niewielka - wzrost częstości o średnio półtora uderzenia na minutę (średnia najmniejszych kwadratów).

Wyniki badania obserwacyjnego Göke 2017 potwierdzają, że u pacjentów, których nie utracono z 6-miesięcznego okresu obserwacji leczenie dulaglutylidem było dobrze tolerowane, a najczęstsze zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń układu pokarmowego. Należy jednak zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji i znaczną utratę pacjentów z obserwacji (z wyjściowych 141 pacjentów dane dla 6-miesięcznego okresu obserwacji uzyskano od 108 pacjentów).

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje, że skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo dulaglutylu wymaga potwierdzenia w badaniach o dłuższym okresie obserwacji, a także z większą liczbą pacjentów, co pozwoliłoby na wykazanie ewentualnych statystycznych różnic dla rzadko występujących w badaniu zdarzeń, takich jak zgony czy ostre zapalenie trzustki oraz na potwierdzenie skuteczności dulaglutylu w zakresie kontroli glikemii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Cel analizy stanowi ocena ekonomicznej zasadności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m².

Interwencja

Interwencja

- Dulaglutyd (DUL) 1,5 mg/tydzień

Komparator

- Insulina bazowa:
 - insulina izofanowa (NPH) 29,75 IU/d – analiza podstawowa
 - długodziałające analogi insulin (LAA) 29,75 IU/d – analiza wrażliwości

Perspektywa

- NFZ
- Wspólna (NFZ + pacjent)

Technika analityczna

- analiza kosztów-efektywności (CEA)
- analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Horyzont czasowy

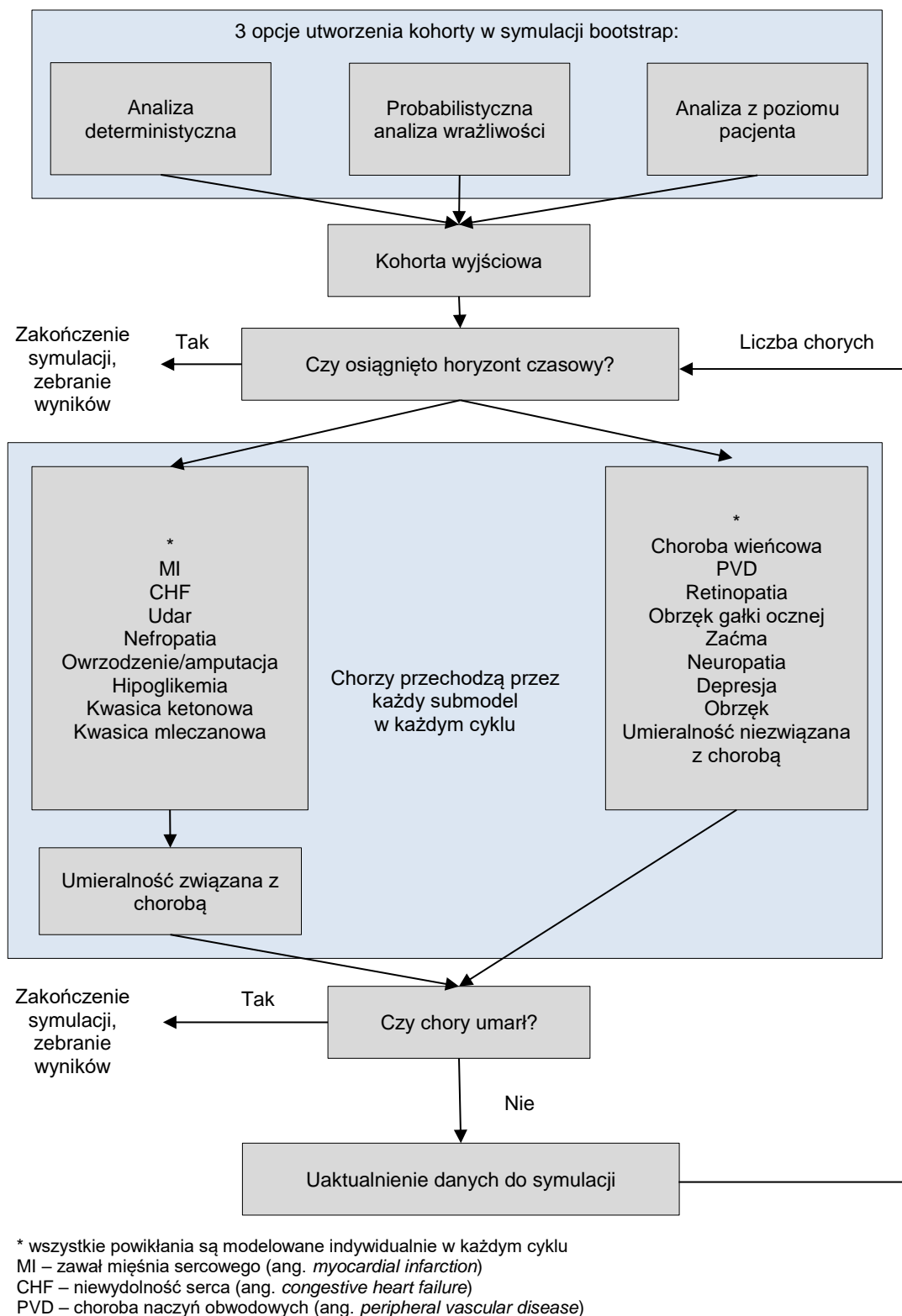
W analizie wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40 lat). Założono przy tym, że leczenie dulaglutydem trwa 2 lata, po czym następuje intensyfikacja leczenia (zastąpienie dulaglutylu insuliną NPH).

Model

Wnioskodawca wykorzystał model IMS CORE Diabetes, dostępny za pośrednictwem strony internetowej www.core-diabetes.com. Model CORE jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, który umożliwia analizę wpływu stosowania interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową, a także na jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Prawdopodobieństwa przejścia w modelu zależne są od wielu czynników takich jak: stan zdrowotny w jakim znajduje się dany pacjent, charakterystyka pacjenta (wiek, płeć, poziom HbA1c, historia przebytych chorób itp.), czas jaki upłynął od rozpoczęcia choroby czy też czas przebywania w danym stanie zdrowotnym.

Model CORE składa się z 17 submodeli, których zadaniem jest symulacja istotnych powikłań cukrzycowych, do których należą: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, udary, nefropatia, zespół stopy cukrzycowej i amputacje, hipoglikemia, kwasica ketonowa i mleczanowa, choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych, retinopatia, obrzęk płamki żółtej, zaćma, neuropatia, depresja, obrzęki oraz umieralność z przyczyn niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy. Każdy z nich stanowi niezależny model Markowa, który uwzględnia czas, stan kliniczny pacjenta, długość okresu przebywania pacjenta w danym stanie oraz prawdopodobieństwa przejścia. Dzięki wykorzystaniu symulacji Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi możliwe są interakcje pomiędzy poszczególnymi submodelami, czyli symulacja faktycznej progresji choroby, w której pacjent znajduje się w więcej niż jednym stanie klinicznym (obarczony jest więcej niż jednym powikłaniem w danym punkcie czasowym).

Długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem submodeli dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii, w których dla powikłania stopa cukrzycowa i powikłania ciężkie hipoglikemii przyjęto cykl o długości 1 miesiąca, natomiast dla powikłania lekkie hipoglikemie przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 dzień.



Rysunek 2. Struktura modelu CORE, źródło: AE wnioskodawcy (rozdział 7)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację wnioskowaną stanowią osoby dorosłe, chorujące na cukrzycę insulinoniezależną (typu 2), po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Wnioskodawca w celu oszacowania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, wykorzystał dane dotyczące skuteczności klinicznej z badania AWARD-2 porównującego stosowanie DUL z insuliną glargine (GLA) w populacji chorych na cukrzycę typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika, a więc w populacji szerszej niż wskazana. Średni wiek pacjenta w momencie włączenia do badania wyniósł 56,66 lat, średni poziom hemoglobiny glikowanej wyniósł 8,14%, co odpowiada wskazaniu z wniosku, natomiast średnia wartość wskaźnika BMI – 31,55 kg/m² jest wartością niższą niż wartość wskazana we wniosku refundacyjnym (≥ 35 kg/m²).

Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy klinicznej, do której ostatecznie włączone zostały dwa badania randomizowane:

- badanie AWARD-2, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutylu w bezpośrednim porównaniu z insuliną glargine – komparatorem głównym AKL wnioskodawcy (DUL 1,5 mg vs GLA)
- badanie AWARD-6 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutylu w bezpośrednim porównaniu z liraglutylem – komparatorem uzupełniającym AKL wnioskodawcy (DUL 1,5 mg vs LIR 1,8 mg).

W analizie podstawowej AE wnioskodawcy komparatorem jest insulina NPH, gdyż w praktyce klinicznej (zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi) insulina glargine może być zastosowana jedynie po wcześniejszej terapii z wykorzystaniem insuliny NPH. W analizie wrażliwości komparator stanowią długodziałające analogii insuliny (insulina glargine, insulina detemir). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących DUL z NPH, w oparciu o rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dn. 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, (...), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie (...), przyjęto, że insulina glargine jest co najmniej tak samo skuteczna jak insulina NPH. Według wnioskodawcy pozwala to założyć, że wykazanie wyższości DUL nad GLA, będzie równocześnie oznaczać wyższość DUL nad NPH. AE wnioskodawcy nie uwzględnia liraglutylu jako komparatora, ponieważ nie jest on refundowany.

W związku z powyższym w AE wnioskodawcy dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dulaglutylu pochodzą z badania AWARD-2 porównującego DUL z GLA. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 31. Dane wejściowe do modelu – skuteczność terapii, na podstawie wyników badania AWARD-2 – źródło: AE wnioskodawcy

Parametr	DUL 1,5 mg/tydz., średnia (SE)	GLA/NPH/LAA, średnia (SE)
Zmiana HbA1c, %	-1,080 (0,06) 95%CI: -1,20; 0,96***	-0,630 (0,06) 95%CI: -0,75; -0,51***
Zmiana DBP, mmHg	0,000 (0,00)	0,000 (0,00)
Zmiana SBP, mmHg	0,170 (0,81)	0,510 (0,83)
Zmiana TC, mg/dl	0,425 (2,07)	1,005 (1,97)
Zmiana LDL, mg/dl	1,120 (1,83)	2,400 (1,72)
Zmiana HDL, mg/dl	-0,348 (0,43)	-1,198 (0,53)
Zmiana TG, mg/dl	-6,466 (6,63)	3,099 (5,50)
Zmiana BMI, kg/m ²	-0,640 (0,08) 95%CI: -0,80; -0,48***	0,620 (0,08) 95%CI: 0,46; 0,78***
Częstość zdarzeń nudności/100 pacjentów/rok*	14,286	1,527
Częstość nieciężkich zdarzeń hipoglikemii/100 pacjentów/rok (NSHE)**	209 95%CI: 158,80; 259,20***	341 95%CI: 268,8; 413,20***

Parametr	DUL 1,5 mg/tydz., średnia (SE)	GLA/NPH/LAA, średnia (SE)
Częstość ciężkich zdarzeń hipoglikemii wymagających pomocy niemedycznej/100 pacjentów/rok (SHE 1)**	0,000	0,000
Częstość drugich ciężkich zdarzeń hipoglikemii wymagających pomocy medycznej/100 pacjentów/rok (SHE 2)**	0,000	1,000
Odsetek nocnych zdarzeń hipoglikemii (NSHE)	0,119	0,300
Odsetek nocnych ciężkich zdarzeń hipoglikemii SHE 1 wymagających pomocy niemedycznej	0,000	0,000
Odsetek nocnych ciężkich zdarzeń hipoglikemii SHE 2 wymagających pomocy medycznej	1,000	0,500

* częstość zmodyfikowana na podstawie częstości wystąpienia nudności w ciągu 12 miesięcy

** udokumentowana objawowa i nieudokumentowana objawowa hipoglikemia

*** wyniki 95%CI uwzględnione w analizie wrażliwości

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty terapii (koszty leków oraz koszty igieł, pasków i lancetów) oraz koszty leczenia powikłań cukrzycowych.

Koszt leku Trulicity

Założono, że DUL będzie finansowany w ramach refundacji aptecznej z ryczałtową odpłatnością pacjenta w nowej grupie limitowej. Proponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk-sharing scheme*, RSS) jest

(rozd. 3.1.2.3).

Tabela 32. Koszty preparatu Trulicity (dulaglutyd)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]	WDS [zł]
2 wstrzykiwacze po 1,5 mg	bez RSS							
	z RSS*							

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

* W analizie ekonomicznej dla wariantu z RSS przyjęto

Koszty terapii

Koszty terapii wykorzystane w modelu podano w postaci zagregowanej – dla pierwszego roku oraz dla kolejnych lat leczenia (tj. „2+”). W skład agregatu wchodzi koszty zakupu analizowanego leku, komparatora, pasków i lancetów potrzebnych do kontroli glikemii oraz koszty igieł niezbędnych do podania insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny.

Koszt DUL został oszacowany w oparciu o dane wnioskodawcy. Koszty insuliny NPH, LAA oraz pasków oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. oraz dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży w okresie styczeń-listopad 2016. W celu oszacowania kosztów produktów spoza listy refundacyjnej (w tym igieł i lancetów) wykorzystano dane z apteki internetowej (<http://diabetyk24.pl/>).

Liczba pasków i lancetów wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi została oszacowana w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 roku, w których wskazano, że chorzy leczeni stałymi dawkami insuliny powinni wykonywać 1-2 pomiary glikemii każdego dnia, skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) raz w tygodniu oraz pełny profil glikemii (8 pomiarów: na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po każdym głównym posiłku, przed snem) raz w miesiącu. Chorzy, którzy stosują analogi GLP-1 powinni wykonywać pomiary glikemii każdego dnia o różnych porach a także dodatkowo skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) raz w tygodniu.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, wnioskodawca przyjął bowiem, że nie różnicują one porównywanych interwencji.

Tabela 33. Roczny koszt terapii uwzględniony w AE wnioskodawcy

Lek	Dodatkowe koszty	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
DUL 1,5 mg/tydz. - z RSS	+ paski i lancety		
DUL 1,5 mg/tydz. - bez RSS	+ paski i lancety		
NPH 29,75 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 029,70	1 672,77
LAA 29,75 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 299,65	2 438,11
INS (LAA)* 40 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 612,13	2 936,92
INS (NPH)* 40 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 304,33	1 966,97

* intensywna insulinoterapia podawana po 2 latach leczenia dulaglutydem lub komparatorem, koszt taki sam dla każdego ramienia (długodziałające analogi insuliny w analizie podstawowej, insulina NPH w analizie wrażliwości).

Koszty leczenia powikłań cukrzycowych

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy koszty statyn i inhibitorów konwertazy angiotensyny oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. z uwzględnieniem średniej ważonej udziałami poszczególnych produktów leczniczych w ogólnej liczbie zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-listopad 2016 r. (dane pochodzące z komunikatu DGL). Koszt kwasu acetylosalicylowego stanowi średnia arytmetyczna kosztu opakowań zawierających tabletki 75 mg, oszacowana na podstawie danych Indeksu leków Medycyny Praktycznej (<http://indeks.mp.pl/leki/subst.php.html?id=472>). Pozostałe koszty leczenia powikłań cukrzycowych zostały oszacowane na podstawie danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych Agencji z 2014 r. (AWA Lantus nr AOTM-OT-4350-22/2014, AWA Levemir nr AOTM-OT-4350-28/2014, AWA Invokana AOTM-OT-4350-27/2014), z których następnie obliczono średnią arytmetyczną oraz uwzględniono inflację w latach 2014 – 2016 na podstawie danych GUS. Szczegółowe wartości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Koszty powikłań cukrzycowych – źródło: AE wnioskodawcy

Kategoria kosztu	Łączny koszt [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Koszty postępowania z pacjentem – koszty roczne		
Statyny	69,61	166,65
Aspiryna	0,00	95,41
Inhibitory konwertazy angiotensyny	27,72	88,53
Badania przesiewowe w kierunku m kroalbuminurii	32,75	32,75
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii	65,51	65,51
Przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN	63,37	124,28
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu	32,75	32,75
Powikłania sercowo-naczyniowe		
Zawał w pierwszym roku	12 548,28	12 646,79
Zawał w kolejnych latach	2 744,88	2 843,39
Choroba wieńcowa w pierwszym roku	1 198,15	1 245,76
Choroba wieńcowa w kolejnych latach	1 198,15	1 245,76
Niewydolność serca w pierwszym roku	6 942,08	6 953,00
Niewydolność serca w kolejnych latach	6 942,08	6 953,00
Udar w pierwszym roku	14 735,93	14 750,98
Udar w kolejnych latach	569,89	584,94
Zgon w ciągu 30 dni od udaru	3 786,87	3 786,87
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku	594,26	608,51

Kategoria kosztu	Łączny koszt [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach	594,26	608,51
Powikłania związane z nerkami		
Hemodializa w pierwszym roku	70 308,46	70 308,46
Hemodializa w kolejnych latach	67 694,81	67 694,81
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku	85 481,36	85 481,36
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach	82 867,71	82 867,71
Przeszczep nerki w pierwszym roku	59 534,71	59 812,93
Przeszczep nerki w kolejnych latach	13 453,30	13 747,47
Ostre powikłania		
Ciężka hipoglikemia	350,24	353,35
Łagodna hipoglikemia	0,00*	0,00 *
Kwasica ketonowa	2 476,86	2 476,86
Kwasica mleczanowa	2 476,86	2 476,86
Powikłania związane z narządem wzroku		
Laseroterapia	1 840,33	1 840,33
Operacja zaćmy	2 881,35	2 884,83
Obserwacja po leczeniu zaćmy	65,51	65,51
Utrata wzroku w pierwszym roku	2 698,66	2 698,66
Utrata wzroku w kolejnych latach	173,86	173,86
Neuropatia, owrzodzenie, amputacja		
Neuropatia w pierwszym roku	1 104,61	1 139,36
Neuropatia w kolejnych latach	683,43	718,16
Amputacja kończyny bez protezowania	8 653,54	8 653,54
Amputacja kończyny z protezą	11 853,61	11 853,61
Leczenie zgorzeli	4 706,39	4 722,67
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia	34,48	34,48
Leczenie zakażonego owrzodzenia	2 764,05	2 877,10
Leczenie niezakażonego owrzodzenia	83,73	83,73
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji	277,55	277,55

*przyjęto wartość 0, ponieważ w AWA Lantus, AWA Levemir i AWA Invokana koszty łagodnej hipoglikemii nie zostały uwzględnione lub także były zerowe

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy przyjęto wartości użyteczności z przeglądu systematycznego Beaudet 2014. Dla utraty użyteczności stanów zdrowia w przypadku nudności wykorzystano publikację Matza 2007 (model zakłada utratę użyteczności w ciągu pierwszych 3 miesięcy), natomiast dla wzrostu BMI powyżej 25 kg/m² uwzględniono wyniki z badania Bagust 2005.

Tabela 35. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej – źródło: AE wnioskodawcy

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
Użyteczność podstawowa		
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785 (0,01)	
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia powikłań (zdarzeń klinicznych)		
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku	-0,055 (0,01)	
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach	0,730 (0,01)	
Choroba wieńcowa	0,695 (0,01)	
Niewydolność serca	0,677 (0,01)	
Udar w pierwszym roku	-0,164 (0,01)	
Udar w kolejnych latach	0,621 (0,01)	
Choroba naczyń obwodowych	0,724 (0,01)	
Mikroalbuminuria	0,785 (0,01)	
Ciężka proteinuria	0,737 (0,01)	
Hemodializa	0,621 (0,03)	
Dializa otrzewnowa	0,581 (0,03)	
Przeszczep nerki	0,762 (0,12)	
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	0,745 (0,02)	Beaudet 2014
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0,715 (0,02)	
Obrzęk plamki żółtej	0,745 (0,02)	
Utrata wzroku	0,711 (0,01)	
Zaćma	0,769 (0,02)	
Neuropatia	0,701 (0,01)	
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia	0,785 (0,01)	
Owrzodzenie	0,615 (0,01)	
Amputacja kończyny w pierwszym roku	-0,28 (0,01)	
Amputacja kończyny w kolejnych latach	0,51 (0,01)	
Nieciężka hipoglikemia dzienna	-0,014 (0,00)#	
Nieciężka hipoglikemia nocna	-0,014 (0,00)#	
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej	-0,047 (0,00)#	
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej	-0,047 (0,00)#	
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej	-0,047 (0,00)#	
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej	-0,047 (0,00)#	
Nudności*	-0,020 (0,01)	Matza 2007
Nudności w kolejnych latach	0,785 (0,01)	
Wzrost BMI (każda jednostka powyżej 25 kg/m ²)	0,0061#	Bagust 2005

* wartości dostępne w badaniu dla okresu 3 m-cy przeliczono na skalę roczną

w analizie wrażliwości założono brak utraty użyteczności związanej z hipoglikemią/wzrostem BMI.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej – źródło: AE wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	DUL	NPH	DUL	NPH
Z RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	68 011		64 974	
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	77 317		74 279	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Trulicity w porównaniu do stosowania insuliny NPH jest droższe, ale bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania DUL vs NPH wyniósł 77 317 zł/QALY z perspektywy NFZ i 74 279 zł/QALY z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi odpowiednio 68 011 zł/QALY z perspektywy NFZ i 64 974 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR przedstawionej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 343,54 zł z perspektywy NFZ i 347,74 zł z perspektywy wspólnej w wariancie nieuwzględniającym RSS.

Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

Zarówno w wariancie bez RSS jak i w wariancie z RSS oszacowane wartości progowe ceny zbytu netto leku są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto leku.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

³ 130 002 zł

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ niepewnych wartości parametrów modelu na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności. Testowano zmiany następujących parametrów: wyniki zdrowotne, brak utraty użyteczności związanej ze zmianą BMI i hipoglikemią, czas do intensyfikacji leczenia, koszty leczenia powikłań cukrzycowych, horyzont czasowy, wartość stopy dyskontowej, dawka komparatora, koszt komparatora, koszt insuliny stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia, zmiana BMI po zakończeniu leczenia DUL. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości – źródło: AE wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Zmiana HbA1c	-1,080 (0,06)	Górny przedział ufności: -1,20 Dolny przedział ufności: 0,96
Zmiana BMI	-0,640 (0,08)	Górny przedział ufności: -0,80 Dolny przedział ufności: -0,48
Częstość hipoglikemii (Częstość nieciężkich zdarzeń hipoglikemii/100 pacjentów/rok (NSHE))	209	Górny przedział ufności 259,20 Dolny przedział ufności: 158,80
Czas do intensyfikacji leczenia	2 lata	1 rok lub 5 lat
Horyzont czasowy	40 lat	20 lat
Utrata użyteczności związanej z hipoglikemią	-0,14	Brak
Utrata użyteczności związanej ze zmianą BMI	0,0061	brak
Dawka komparatora	29,75 IU/d	18 IU/d lub 40 IU/d
Koszt komparatora	Koszt NPH	Koszt LAA
Koszt intensyfikacji	Koszt DUL	Koszt NPH
Dyskontowanie	3,5%/5%	0%/0%
Koszt leczenia powikłań	wartości przedstawione w tab. 22 AE wnioskodawcy	±20%
Zmiana BMI	-0,640 (0,08)	Do poziomu obserwowanego dla komparatora: 0,620 (0,08)

Największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR (zarówno bez jak i z uwzględnieniem RSS) miało wydłużenie czasu przyjmowania leku (czas do intensyfikacji leczenia) z 2 do 5 lat. W tym scenariuszu ICUR wzrósł o ponad 120%, przekraczając próg opłacalności (tj. 130 002 PLN/QALY), o którym mowa w ustawie o refundacji. Wnioskodawca podkreśla, że „wariant 5-letni jest związany ze skrajnie konserwatywnym założeniem 2,5-krotnie dłuższego stosowania dulaglutylu niż w wariantcie podstawowym i kumulacją kosztów w tym okresie”. Natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR ma skrócenie czasu do intensyfikacji leczenia do 1 roku oraz przyjęcie zerowej stopy dyskontowej (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych) – spadek ICUR na poziomie ok. 41%.

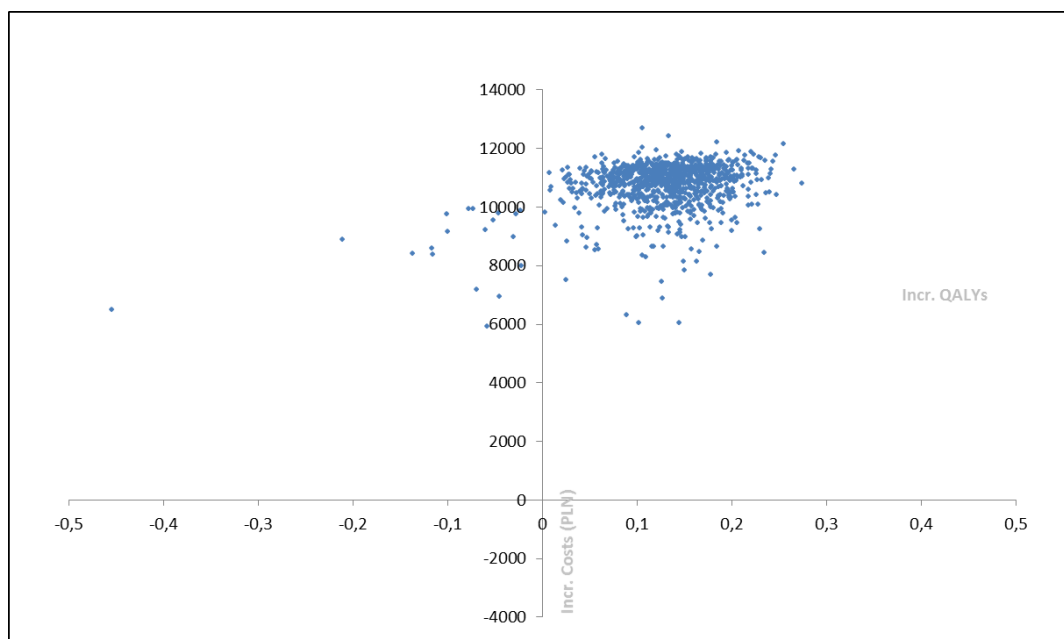
Zastosowanie RSS nie różnicuje w znaczący sposób wyników analizy wrażliwości.

Analiza probabilistyczna

Ponieważ wszystkie analizowane warianty (perspektywa NFZ/wspólna, z/bez RSS) przedstawiają podobny rozkład wyników, postanowiono o zaprezentowaniu wariantu bez RSS z perspektywy płatnika publicznego.

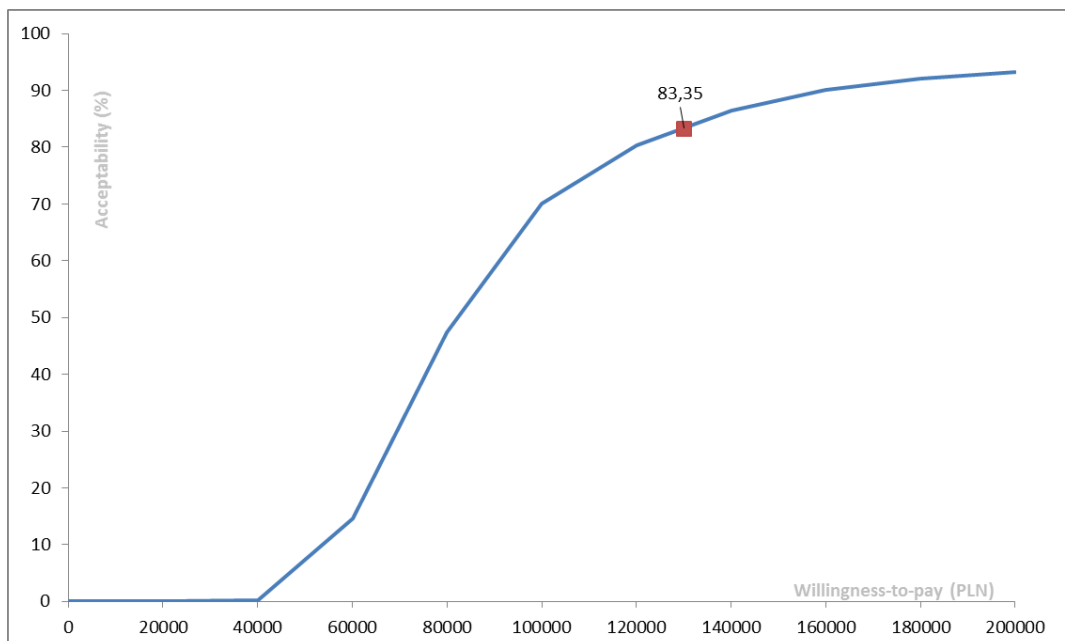
Przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy analizy probabilistycznej wskazują, iż większość symulacji wskazuje na wyższe koszty i większą skuteczność stosowania DUL w porównaniu z insuliną NPH. Na uwagę zasługuje niewielki odsetek wyników znajdujących się w II ćwiartce wykresu, co oznacza, że jedynie w niewielkiej części

symulacji DUL jest technologią gorszą (mniej skuteczną od komparatora) i droższą, a więc nie tylko nieopłacalną kosztowo, lecz również zdominowaną.



Wykres 1. Wykres scatter plot – perspektywa NFZ (bez RSS)

Poniżej przedstawiono krzywą akceptowalności z perspektywy NFZ w wariacie nieuwzględniającym RSS z progiem opłacalności na poziomie 130 002 zł wskazującą, iż stosowanie DUL jest opłacalne kosztowo z ponad 80% prawdopodobieństwem.



Wykres 2. Krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ (bez RSS)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Analitycy Agencji uznali wybór komparatora za prawidłowy, aczkolwiek założenia odnoszące się do jego skuteczności budzą pewne wątpliwości, które zostały omówione w niniejszej tabeli w punkcie dotyczącym skuteczności technologii wnioskowanej.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo analizę kosztów-efektywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie badania, w których komparatorem była insulina glargine bądź liraglutyd. podczas gdy w analizie ekonomicznej jako komparator wybrano insulinę NPH. Wybór ten wy tłumaczono istniejącą praktyką kliniczną, w której insulina glargine może być zastosowana jedynie po wcześniejszym leczeniu insuliną NPH. Nieprzeprowadzono porównania skuteczności dulaglutylu w stosunku do insuliny NPH, gdyż powołując się na rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r., w której stwierdzono przewagę preparatów z grupy LAA (m.in. insulina glargine) nad insuliną NPH, wnioskodawca założył skuteczność dla insuliny NPH taką jak dla insuliny glargine (podejście konserwatywne), jednocześnie uwzględniając koszty insuliny NPH.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i horyzont czasowy

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów-użyteczności przez wnioskodawcę jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad insuliną glargine – komparatorem wybranym w AKL wnioskodawcy, z którego skuteczność przyjęto dla komparatora wybranego w AE, tj. insuliny NPH (patrz rozdz. 5.1.2). Istotną statystycznie różnicę na korzyść dulaglutylu zaobserwowano m.in. dla pierwszorzędownego punktu końcowego, czyli dla zmiany wartości poziomu HbA1c. Należy jednak zwrócić uwagę, że jest to punkt końcowy surogatowy, co może nie odzwierciedlać rzeczywistej skuteczności leku. Jednak zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wyrównanie glikemii wyrażone wartością HbA1c jest jednym z głównych celów w leczeniu cukrzycy (PTD 2017). W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki dotyczące jakości życia, jednakże pochodzą one z abstraktów konferencyjnych i nie były publikowane w postaci

pełnotekstowej. W ramach analizy skuteczności nie oceniano wpływu dulaglutylu na przeżycie pacjentów, jedynie w analizie bezpieczeństwa przedstawiono liczbę zgonów.

Wybór dożywnotnego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ze względu na fakt, iż cukrzyca jest chorobą przewlekłą, a koszty terapii i powikłań choroby ponoszone są do końca życia pacjenta. Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywnotnym horyzontie czasowym są obarczone dużą niepewnością. Wątpliwości budzą także przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia. W modelu przyjęto 40-letni (dożywnotni) horyzont czasowy, na który składają się dwa etapy. Pierwszy etap trwa dwa lata (rok lub pięć lat w analizie wrażliwości) – jest to czas terapii DUL, po którym konieczna jest intensyfikacja leczenia, polegająca na zastąpieniu DUL insuliną NPH. Drugi etap to pozostałe 38 lat (39 lub 35 lat w AW), w czasie których pacjent przyjmuje insulinę. Zdaniem analityków Agencji brak jest wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego w modelu założenia o zaprzestaniu stosowania ocenianej interwencji lub komparatora po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia w przypadku jego skuteczności. Podobne wątpliwości podnosiła walijska instytucja dokonująca oceny produktów leczniczych – All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). W raporcie z 2016 roku wskazano, iż w poprzednich analizach przekazywanych AWMSG wnioskodawca wskazywał 5 lat jako czas stosowania DUL. W odpowiedzi wnioskodawca powołując się na publikację Divino 2014, w której jako standard leczenia przedstawiono okres 1,5 roku, stwierdził, iż założenie dwuletniego okresu stosowania DUL jest podejściem konserwatywnym. Należy zaznaczyć, że publikacja Divino 2014 choć odnosi się do grupy leków GLP-1 ogółem, uwzględnia jedynie eksenatyd i liraglutyd, co prawdopodobnie wynika z późniejszej rejestracji dulaglutylu, tj. po dacie ukazania się publikacji Divino 2014. Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo abstrakt z konferencji ISPOR 2015, w którym przedstawiono wyniki koszt-żyteczność na przykładzie Szwecji, gdzie przyjęto 3-letni czas potrzebny do intensyfikacji insulinoterapii, zaznaczając, że rzeczywisty czas leczenia DUL jest nieznanym (Raibouaa 2015). Zgodnie z AWA Victoza w przypadku liraglutylu czas do intensyfikacji leczenia został określony na 5 lat. Przyjęcie takiej wartości w analizie wrażliwości dla leku Trulicity powoduje, że terapia DUL staje się nieopłacalna z perspektywy płatnika publicznego – wskaźnik ICUR przekracza próg opłacalności (w scenariuszu NFZ bez RSS wzrasta z 77 317 zł/QALY do 172 508 zł/QALY). W związku z powyższym Agencja zwróciła się do wnioskodawcy z prośbą o uzasadnienie przyjęcia w AE dwuletniego okresu leczenia dulaglutylem. W odpowiedzi wnioskodawca powołał się na omówioną powyżej publikację Divino 2014, a także na publikację Levin 2014. W ramach badania retrospektywnie analizowano rodzaj stosowanej przez pacjenta terapii, w tym włączenia leczenia agonistą receptora GLP-1, którym był eksenatyd (analizowano dane do 2010 roku, czyli za okres w którym niedostępny był zarówno dulaglutyd, jak i liraglutyd). Rodzaj przyjmowanej przez pacjentów terapii sprawdzano w okresie do dwóch lat, w związku z czym nie wiadomo jaki odsetek pacjentów przyjmował eksenatyd przez okres dłuższy. Autorzy badania wskazują dodatkowo, że choć eksenatyd należy do grupy agonistów receptora GLP-1, wyników badania nie powinno się uogólniać na wszystkie dostępne obecnie leki tej grupy.

Ograniczenia założeń i struktury modelu

W AE wnioskodawcy wykorzystano model powszechnie wykorzystywany w analizach ekonomicznych oceniających technologie medyczne stosowane w leczeniu cukrzycy, tj. IMS CORE Diabetes Model. Ze względu na właściwości użytego modelu, nie jest możliwe sprawdzenie jego struktury obliczeniowej i sposobu działania. Należy jednak zauważyć, iż model ten był wielokrotnie analizowany w Agencji (AWA Invokana, AWA Levemir, AWA Lantus), gdzie oceniony został jako wiarygodny. Dodatkowo w odnalezionej publikacji McEwan 2014, w której przeprowadzono walidację powyższego modelu, stwierdzono iż jest to wiarygodne narzędzie do przewidywania konsekwencji stosowania danych technologii medycznych w kontekście decyzji refundacyjnych. Szczegóły przeprowadzonej walidacji przedstawiono w rozdz. 5.3.3 niniejszej AWA. Należy jednak podkreślić, iż model uniemożliwia powtórzenie w prosty sposób przeprowadzonych obliczeń, ze względu na ograniczenia techniczne. Związane jest to z przeliczaniem wyników przez procesor, w którym analizy są kolejgowane, tzn. model umieszczony na stronie internetowej nie przelicza wyników, a jedynie przesyła dane do głównego procesora, co z kolei może wiązać się z długim czasem oczekiwania na otrzymanie wyników. Dodatkowo na stronie internetowej <http://www.core-diabetes.com> zaleca się przejście szkolenia przez użytkownika z zakresu obsługi modelu, aby móc poprawnie z niego korzystać. W związku z powyższym należy uznać, że analitycy Agencji nie mają możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń, a to wiąże się z ograniczonym wnioskowaniem na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca dokonał oszacowania ceny progowej w oddzielnym arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel, gdyż IMS CORE Diabetes Model nie umożliwia przeprowadzenia powyższych obliczeń. W modelu tym nie odnotowano błędów strukturalnych, a dane wejściowe zgadzały się z danymi deklarowanymi w opisie niniejszej analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- „Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥8% oraz BMI ≥35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem do oszacowania współczynnika kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące charakterystyki kohorty i skuteczności klinicznej z badania AWARD-2, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Dane z opublikowanego badania klinicznego uzupełniono o dane dostarczone przez Wnioskodawcę.”
- „Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy długodziałających analogów insuliny, bez wcześniejszego leczenia insuliną NPH. Z tego względu w analizie podstawowej jako komparator dla dulaglutylu przyjęto insulinę NPH.”
- „Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2, glarginę charakteryzuje większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z insuliną NPH. (...) Wyższość kliniczna dulaglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH. Z powodu dostępności badania head-to-head z insuliną glargine i mając na uwadze powyższe stanowisko, w analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla insuliny NPH jak dla insuliny glargine (terapię różnią się więc jedynie kosztami).”
- „(...) mając na uwadze porównaną przez analityków skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine i detemiru w przypadku porównania dulaglutylu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla LAA jak dla insuliny glargine.”
- „ (...) w analizie uwzględniono udział leków na podstawie danych NFZ za styczeń-listopad 2016.”
- „Koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych Analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus, Levemir, Invokana), po uwzględnieniu rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.”
- „Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. other management) przyjęto m.in. w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC19 oraz badanie ACCORD.”
- „(...) przeprowadzono analizę progową akceptując konieczność przyjęcia upraszczających założeń. Oszacowane ceny mogą być nieznacznie (<1%) odchyłone od cen trafiających dokładnie w obowiązujący próg opłacalności.”
- „Ograniczenie analizy stanowi brak analiz ekonomicznych dla dulaglutylu stosowanego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny. Z tego względu niemożliwe było odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.”

Dodatkowe ograniczenia AE w opinii analityków Agencji:

- Największym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak możliwości weryfikacji przedstawionych wyników przez analityków Agencji, ponieważ pochodzą z modelu ekonomicznego, w którym możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń są mocno utrudnione, a co za tym idzie nie jest możliwe potwierdzenie poprawności oszacowań wnioskodawcy. Należy podkreślić, iż model IMS Core działa poprawnie, co potwierdza m.in. publikacja McEwan 2014, w której przeprowadzono pełną walidację powyższego modelu nie wykazując poważniejszych błędów. Dlatego też analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do poprawności struktury samego modelu, ale do braku możliwości powtórzenia w prosty sposób przeprowadzonych obliczeń, ze względu na ograniczenia techniczne. Wyniki końcowe przedstawione w tym modelu odwołują się do zakładek z danymi wejściowymi, które nie są dostępne/widoczne dla użytkownika, co z kolei uniemożliwia weryfikację modelu pod kątem wykorzystania prawidłowych zestawów danych wejściowych opisanych w AE wnioskodawcy. W związku z powyższym nie jest możliwe prześledzenie zależności między przedstawionymi danymi wyjściowymi

(m.in. dane kosztowe dotyczące leczenia powikłań cukrzycowych) a wynikami końcowymi, tj. inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności ICUR, na którym opiera się wnioskowanie dotyczące użyteczności kosztowej analizowanej technologii medycznej.

- AE wnioskodawcy uwzględnia jedynie koszty wnioskowanej technologii medycznej, komparatora, igieł, pasków, lancetów oraz koszty leczenia powikłań cukrzycowych. Pominięte zostały koszty leczenia następujących działań niepożądanych, które wg ChPL Trulicity często występują u pacjentów: nudności, biegunka, wymioty i bóle brzucha. Ponadto jedynie w przypadku nudności uwzględniono spadek użyteczności stanu zdrowia. Pominięto również koszty leczenia ostrych powikłań cukrzycowych, tj. obrzęku oraz kwasicy ketonowej i mleczanowej, które mogą mieć istotny wpływ na wyniki (koszty kwasicy wynoszą ponad 2 000 zł, natomiast koszty obrzęku ponad 4 000 zł). Warty podkreślenia jest fakt, iż powyższe koszty wykorzystane były w analizach weryfikacyjnych Agencji, na które powołuje się wnioskodawca, tj. AWA Levemir (AOTM-OT-4350-28/2014), AWA Lantus (AOTM-OT-4350-22/2014) oraz AWA Invokana (AOTM-OT-4350-27/2014), a także w AWA Victoza (OT.4350.12.2017) dotyczącej podobnego wskazania (koszty obrzęku uwzględniono tylko w AWA Victoza i AWA Levemir). W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami modelu, nie jest możliwe zweryfikowanie w jaki sposób uwzględnienie powyższych kosztów wpłynie na wyniki końcowe.
- Wnioskodawca zaznaczył, że ograniczeniem AE może być sposób kalkulacji kosztów leczenia powikłań cukrzycowych, które zostały zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych Agencji z 2014 r. (AWA Lantus, AWA Levemir, AWA Invokana). Wnioskodawca obliczył średnią arytmetyczną powyższych wydatków oraz uwzględnił inflację w latach 2014 – 2016 na podstawie danych GUS. W opinii analityków Agencji powyższy sposób oszacowań nie jest wystarczający do przedstawienia wiarygodnych wyników, gdyż uwzględnienie jedynie inflacji nie odzwierciedla faktycznej zmiany kosztów. Zwraca uwagę fakt, iż w AWA Victoza OT.4350.12.2017 (analiza weryfikacyjna przygotowywana w Agencji w równoległym czasie) koszty leczenia powikłań cukrzycowych zostały oszacowane na podstawie aktualnych danych pochodzących z Obwieszczeń MZ, komunikatów DGL, statystyk JGP oraz opinii ekspertów przedstawionych przez wnioskodawcę, a koszty te różnią się niejednokrotnie znacząco od przedstawionych w niniejszej AE. Największą różnicę można zaobserwować w przypadku porównania kosztów leczenia udaru w kolejnych latach: koszty uwzględnione w AWA Victoza OT.4350.12.2017 są wyższe o ponad 1300% niż koszty uwzględnione dla leku Trulicity. Kolejnym parametrem o dużej różnicy w kosztach jest leczenie ciężkiej hipoglikemii (>1200%), a w przypadku leczenia zakażonego owrzodzenia koszty są wyższe dla DUL (>70%). Tak jak wcześniej zaznaczono, również w tym przypadku nie jest możliwe oszacowanie wpływu zmiany powyższych danych na wyniki końcowe, a tak duże rozbieżności znacznie ograniczają wiarygodność oszacowań przeprowadzonych przez wnioskodawcę.

W związku z powyższym należy uznać, iż założenia dotyczące kosztów oraz wyniki AE wnioskodawcy obarczone są dużą niepewnością, a wnioskowanie na ich podstawie jest mocno ograniczone.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przedstawił wyniki walidacji wewnętrznej modelu na podstawie publikacji McEwan 2014, która przedstawia porównanie wersji 8.5 modelu z wynikami badań klinicznych z uwzględnieniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Autorzy publikacji przeprowadzili weryfikację i walidację zewnętrzną modelu na podstawie badań dotyczących zarówno cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Przeprowadzono 121 symulacji stratyfikowanych ze względu na długość okresu obserwacji w badaniach. Spójność wyników obserwowanych w badaniu i przewidywanych w modelu była oceniana przy pomocy współczynnika determinacji (R^2). Wykazano spójność wyników pochodzących z symulacji oraz pochodzących z wyników z badań na poziomie 84% i 75% odpowiednio w ramieniu interwencji i komparatora. Na podstawie powyższej publikacji można stwierdzić, iż model IMS Core jest wiarygodnym narzędziem do modelowania przebiegu cukrzycy.

W celu walidacji zewnętrznej wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia, tj. dotyczących populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w których porównywano by koszty i efekty zdrowotne dulaglutylu i insuliny NPH/długodziałających analogów insuliny. W wyniku przeglądu nie odnaleziono analiz spełniających podane powyżej kryteria.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wnioskodawcy informacje. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z dostarczonym przez wnioskodawcę modelem ekonomicznym brak jest możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń przez analityków Agencji ze względów technicznych.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej dokumentu MS Excel zawierającego oszacowanie ceny progowej nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.4. Komentarz Agencji

W przedstawionej analizie ekonomicznej wnioskodawcy wybór techniki analitycznej – analiza kosztów-użyteczności jest uzasadniony, ze względu na wykazanie w AKL wyższej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Trulicity finansowanego w ramach refundacji aptecznej wiąże się z wyższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi z perspektywy NFZ w porównaniu do komparatora, a ICUR nie przekracza ustawowej wartości progu opłacalności. Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na cukrzycę typu 2 substancji leczniczej dulaglutyd wpływa na poprawę jakości życia i pozwala na uzyskanie [redacted] roku życia w pełnym zdrowiu (wynik inkrementalny w jednostkach QALY) dla porównania z insuliną NPH. Wiarygodność przedstawionych powyżej wyników jest ograniczona, przede wszystkim ze względu na brak możliwości pełnej weryfikacji modelu IMS Core Diabetes Model, a w szczególności braku możliwości powtórzenia oszacowań wnioskodawcy. W AE wnioskodawcy pominięto także koszty leczenia bardzo częstych działań niepożądanych oraz koszty leczenia ostrych powikłań cukrzycowych, tj. obrzęku oraz kwasicy ketonowej i mleczanowej. Sposób kalkulacji kosztów ostrych powikłań cukrzycowych także budzi zastrzeżenia, gdyż uwzględniono jedynie inflację, co według analityków Agencji nie odzwierciedla faktycznej zmiany kosztów. Zwraca uwagę fakt, iż w AWA Victoza koszty leczenia powikłań cukrzycowych oszacowano na podstawie aktualnych danych i różnią się one znacząco od kosztów wykorzystanych w AE Trulicity, dla niektórych parametrów o ponad 1300%. Tak duże rozbieżności dla danych wejściowych znacznie ograniczają wiarygodność oszacowań przeprowadzonych przez wnioskodawcę, w związku z czym należy uznać, iż założenia dotyczące kosztów oraz wyniki AE wnioskodawcy obarczone są dużą niepewnością, a wnioskowanie na ich podstawie jest mało wiarygodne.

Wątpliwości budzą także przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia (okresu przyjmowania dulaglutylu przed zastąpieniem go insuliną NPH), który wynosi 2 lata, podczas gdy rzeczywisty czas jest nieznan, a zgodnie z AWA Victoza dla liraglutylu przyjęty na 5 lat. Wnioskodawca przetestował powyższy wariant w ramach analizy wrażliwości, która w tym przypadku wykazała największy wzrost wskaźnika ICUR (ponad 120%) oraz przekroczenie progu opłacalności.

Analiza probabilistyczna jest zbieżna z analizą podstawową, gdyż w większości symulacji wskazuje na wyższą skuteczność dulaglutylu w porównaniu do insuliny NPH, jednocześnie będącego technologią kosztowo-efektywną (ICUR poniżej progu opłacalności).

Wnioskodawca przeprowadził także analizę kosztów-efektywności, zgodnie z którą zastosowanie dulaglutylu w miejsce insuliny NPH powoduje [redacted] a współczynnik ICER z perspektywy NFZ/wspólnej wynosi ok. 105 000 zł/LYG z RSS oraz ok. 120 000 zł/LYG bez RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dulaglutylu (Trulicity, Eli Lilly) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej: płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m².

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w wariantach uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji dulaglutylu (DUL). Zgodnie z założeniami tego scenariusza pacjenci stosują leki zaliczające się do insulinoterapii prostej (z zastosowaniem insuliny bazowej - insuliny NPH w analizie podstawowej oraz analogu długodziałającego - insuliny glargine lub insuliny detemir w analizie wrażliwości).

Scenariusz nowy zakłada refundację dulaglutylu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m². Przyjęto, że lek będzie finansowany w ramach leczenia otwartego z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Udziały w rynku

W analizie podstawowej przyjęto w scenariuszu istniejącym 100% udział w rynku leków insulin z grupy 14.1 tj. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich. Jednocześnie przyjęto 0% udział leków z grupy 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin. Dane uzyskane od NFZ potwierdzają, iż wśród osób z cukrzycą oraz otyłością (rozpoznanie wg ICD-10 E11 oraz E66) częściej stosowane są insuliny NPH (ok. 78%), w porównaniu do insulin LAA (ok. 22%).

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny). W jednokierunkowych analizach wrażliwości testowano różne wartości poszczególnych oszacowań. Zmiany dotyczyły: odsetków chorych z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², udziałów poszczególnych insulin w insulinoterapii, dawkowania insuliny i zużycia dobowego pasków, igieł, nakłuwaczy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie wnioskodawcy liczbę chorych z cukrzycą typu 2 określono w oparciu o dane Narodowego Funduszu Zdrowia zamieszczone w analizie weryfikacyjnej Agencji dla insuliny Abasaglar (insulinum glargine; Nr: AOTM-OT-4350-13/2016). Przy zastosowaniu metody ekstrapolacji liniowej liczbę pacjentów z cukrzycą typu 2 w latach 2018 i 2019 oszacowano na ok. 1,7 mln w każdym roku. Dane pochodzące z pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009 (Witek 2012) posłużyły do określenia następujących odsetków: chorych z niedostateczną kontrolą glikemii (50,1%), chorych stosujących metforminę i pochodne sulfonilomocznika (20,3%), chorych z poziomem HbA1c \geq 8% (29,9%) oraz chorych z BMI \geq 35 kg/m² (24%). Na podstawie powyższych danych przyjęto, że liczebność populacji docelowej wynosi ok. 24,8 tys. w pierwszym roku oraz ok. 25,2 tys. w drugim roku analizy. Liczbę pacjentów, którzy będą stosować analogii analogi GLP-1 oszacowano w oparciu o „doświadczenia rynkowe wnioskodawcy”. Założono stopniowe przejmowanie rynku przez leki z grupy analogów GLP-1⁴ - na poziomie 25% w 2018 roku oraz 50% w 2019 roku, co dało odpowiednio 6 205 i 12 576 pacjentów stosujących dulaglutyd w danym roku analizy.

Zestawienie wartości, na podstawie których oszacowano liczebność populacji chorych, u których dulaglutyd może być zastosowany przedstawia poniższa tabela.

Tabela 38. Zestawienie wartości, na podstawie których oszacowano liczebność wnioskowanej populacji

Rok		2018	2019
Liczba chorych z cukrzycą typu 2		1 704 625	1 727 410
Liczba chorych, u których dulaglutyd może być stosowany: chorych z cukrzycą typu 2, dorosłych (100%), z HbA1c >7%* (50,1%)		854 017	880 979
Liczba chorych w populacji docelowej, wskazanej we wniosku: z cukrzycą typu 2, dorosłych (100%):	stosujących terapię skojarzoną MET oraz SUL (20,30%)	346 039	350 664
	z HbA1c \geq 8% (29,9%)	103 359	104 740
	z BMI \geq 35 kg/m ² (24,0%)	24 820	25 151
Liczba chorych, u których dulaglutyd będzie stosowany po objęciu refundacją przy założeniach: wysycenie rynku lekami z grupy analogów GLP-1 (25% i 50% odpowiednio w 2018 i 2019 r.), skłonność do zakupu przez chorego (100%) udział dulaglutylu w sprzedaży analogów GLP-1 (100%)		6 205	12 576

* Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r. celem terapeutycznym leczenia cukrzycy typu 2 powinno być osiągnięcie HbA1c \leq 7,0%.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty nabycia leków oraz koszty monitorowania terapii (paski diagnostyczne i nakłuwacze).

⁴ Udział dulaglutylu w sprzedaży analogów GLP-1 przyjęto konserwatywnie na poziomie 100%, z uwagi na brak refundacji innych analogów GLP-1

Koszty leków:

Koszty leków w analizie wnioskodawcy (scenariusz istniejący) zostały określone na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017 roku.

Tabela 39. Preparaty insuliny NPH i długodziałających analogów insuliny (insulina glargine i insulina detemir)

Substancja czynna	Nazwa, opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość refundacji NFZ, PLN	Wysokość dopłaty chorego, PLN
Insulinum detemirum	Levemir, 5 wkładów po 3 ml	5909990005741	203,52	230,41	178,86	30%	125,2	105,21
Insulinum glargine	Abasaglar, 10 wkładów po 3 ml	5909991201982	320,76	357,72	357,72	30%	250,4	107,32
Insulinum glargine	Lantus, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml	5909990617555	172,80	198,15	178,86	30%	125,20	72,95
Insulinum glargine	Lantus, 5 wkładów po 3 ml	5909990895717	172,80	198,15	178,86	30%	125,20	72,95
Insulinum glargine	Toujeo, 10 wstrzykiwaczy po 1,5 ml	5909991231538	481,14	530,33	530,33	30%	371,23	159,10
Insulinum humanum	Gensulin N, 100 j.m./ml	5909990852314	53,92	66,78	65,11	ryczałt	61,91	4,87
Insulinum humanum	Gensulin N, 100 j.m./ml	5909990852116	80,87	97,66	97,66	ryczałt	93,66	4,00
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5909990246717	82,78	99,67	97,66	ryczałt	93,66	6,01
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar, 100 j.m./ml	5909990672448	80,46	97,23	97,23	ryczałt	93,23	4,00
Insulinum humanum	Polhumin N, 100 j.m./ml	5909991022525	80,46	97,23	97,23	ryczałt	93,23	4,00
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, 5 wkładów po 3 ml	5909990348923	85,88	102,92	97,66	ryczałt	93,66	9,26
Insulinum isophanum	Insuman Basal, 5 wkładów po 3 ml	5909990915019	85,68	102,71	97,66	ryczałt	93,66	9,05

Od 1 lipca 2017 roku obowiązuje nowe obwieszczenie MZ, które nie wprowadza jednak zmian w zakresie uwzględnionych w analizie kosztów leków.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono dane sprzedażowe NFZ (komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami za miesiące styczeń-grudzień 2016), na ich podstawie określono średnią wartość refundacji za jednostkę insuliny (UI) NPH na poziomie 0,0624 zł oraz średni koszt łączny NFZ i pacjenta za 1 UI 0,0668 zł (średnia wartość

Tabela 42. Wysokość refundacji i dopłaty pacjenta (analiza z RSS).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano parametry, których wg wnioskodawcy nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością, tj.: odsetki chorych z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², udział poszczególnych insulin w insulinoterapii, dawkowanie insulin i zużycie dobowe pasków, igieł i nakłuwaczy.

Wielkość populacji, oszacowanej na podstawie udziałów w rynku leków z grupy analogów GLP-1⁵, testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego oszacowań (rozdz. 6.3.2 niniejszej AWA).

Tabela 43. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant	Parametry testowane	Wartość w analizie podstawowej
SA 1A	Odsetek chorych z HbA1c \geq 8%: -10% (założenie)	29,9% (Witek 2012)
SA 1B	Odsetek chorych z HbA1c \geq 8%: +10% (założenie)	
SA 2A	Odsetek chorych z BMI \geq 35 kg/m ² : -10% (założenie)	24,0% (Witek 2012)
SA 2B	Odsetek chorych z BMI \geq 35 kg/m ² : +10% (założenie)	
SA 3 ⁶	Udział insulin w insulinoterapii w scenariuszu istniejącym: insulina NPH 50%, długodziałające analogi insulin 50% (założenie)	insulina NPH 100%, długodziałające analogi insulin 0%
SA 4	Średnia dawka dobową insuliny – 40 UI (dane WHO)	29,75 UI (dane z badania AWARD-2)
SA 5	Zużycie dobowe pasków, igieł i nakłuwaczy: 0 w scenariuszu istniejącym, 0 w scenariuszu nowym (brak różnic w zużyciu pasków, igieł i nakłuwaczy między scenariuszem istniejącym i nowym)	zgodnie z wytycznymi PTD 2017 i założeniami przyjętymi w AWB

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	24 820	25 151
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0

⁵ Niepewne odsetki udziału w rynku leków z grupy analogów GLP-1 obniżono o 10 punktów procentowych w scenariuszu minimalnym oraz podwyższono o 10 punktów procentowych w scenariuszu maksymalnym.

⁶ Zgodnie z danymi NFZ wśród otyłych pacjentów z cukrzycą insuliny NPH stosuje ok. 78%, natomiast insuliny LAA ok. 22% chorych.

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	scenariusz minimalny	3 723	10 061
	scenariusz prawdopodobny	6 205	12 576
	scenariusz maksymalny	8 687	15 091

Wydatki płatnika publicznego

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio o ok. 38,6 mln zł i 78,1 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] i [] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy AWB wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Trulicity. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	38 550 796 zł	78 132 196 zł	[]	[]

Wydatki płatnika publicznego i pacjenta

Uwzględniając perspektywę płatnika publicznego i pacjentów (wspólną), wyniki analizy w wariantcie zarówno bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, jak i z uwzględnieniem zaproponowanego RSS różnią się nieznacznie od wyników oszacowanych dla perspektywy NFZ.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe	[]	[]	[]	[]

Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	36 829 233 zł	74 643 047 zł		

Oszczędności dla 1 pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania dulaglutylu wyniosą 277 zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na koszty ponoszone przez chorych, a zatem warianty z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS są takie same.

Tabela 47. Wyniki analizy z perspektywy 1 pacjenta: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe*	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe*	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
Koszty inkrementalne		
Koszty sumaryczne	-277	-277

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia i oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji nie zostały wystarczająco opisane i uzasadnione. Wątpliwości wzbudzają wartości procentowe udziału w rynku leków z grupy analogów GLP-1 przyjęte na podstawie doświadczeń rynkowych wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem. 2-letni horyzont jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Uwzględnione dane są aktualne na dzień złożenia wniosku. Od dnia 1 lipca 2017 r. dostępne jest nowe Obwieszczenie MZ, aczkolwiek nie wprowadza zmian w zakresie uwzględnionych w analizie kosztów leków i pasków diagnostycznych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie nie uzasadniono w wystarczającym stopniu założeń dotyczących udziału w rynku poszczególnych insulinoterapii, aczkolwiek by zmniejszyć niepewność uzyskanych wyników, parametr ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i insuliny długodziałające (LAA). Wyniki skuteczności dla porównania z głównym komparatorem przedstawiono jedynie dla porównania dulaglutytu z insuliną glargine należącą do LAA, ze względu na brak badań pierwotnych porównujących dulaglutyd z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH. W analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet komparatorem jest insulina NPH, która jest tańsza od insuliny glargine. W oparciu o rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 założono, że insulina glargine i insulina NPH mają porównywalną skuteczność. W analizie wrażliwości AWB w grupie komparatorów uwzględniono również analogii długodziałające (insulinę glargine i insulinę detemir). W analizie klinicznej komparatorem uzupełniającym jest liraglutyd, który nie jest refundowany i z tego względu nie został uwzględniony w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Przy uwzględnieniu liczebności populacji docelowej, wysycenia rynku lekami z grupy analogów GLP-1, skłonności do zakupu tej grupy leków przez chorego oraz udziału dulaglutytu w sprzedaży analogów GLP-1, populację pacjentów stosujących dulaglutyd oszacowano na 6 205 i 12 576 pacjentów w latach 2018-2019. Dane te można uznać za spójne z danym przekazanymi przez NFZ (szczegóły w rozdz. 3.3 niniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży (tj. wystarczająca ilość opakowań) jedynie dla wariantu podstawowego analizy. Założenia uwzględnione w wariantcie maksymalnym wskazują na zużycie większej ilości opakowań leku w porównaniu do zaproponowanych wiekości dostaw.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

1. Ograniczeniem danych z badania Witek 2012 jest brak raportowania odsetka chorych u którego jednocześnie obserwowano poziom HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Stąd w analizie przyjęto założenie o niezależności tych parametrów;
2. W analizie uwzględniono oczekiwane stopniowe wysycenie rynku lekami z grupy analogów GLP-1. Wykorzystano doświadczenie rynkowe wnioskodawcy i założono wartości 25% i 50%, odpowiednio w I i II roku analizy. Ze względu na niepewny charakter tego parametru testowano go w analizie wrażliwości.
3. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie kosztów nabycia substancji czynnych oraz kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi. Nie uwzględniono kosztów podania leków. Nie analizowano kosztów innych niż zidentyfikowane jako różnicujące, tj. kosztów stosowania metforminy oraz

pochodnych sulfonilomocznika, zakładając ich zużycie na identycznym poziomie w ramach obu scenariuszy. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

4. Do analizy nie włączono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii pomimo wykazania przewagi dulaglutylu nad insuliną glargine (patrz Analiza kliniczna) i insuliny glargine nad insuliną NPH w zakresie występowania hipoglikemii (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.). Omawiane koszty są bowiem generowane przez występowanie ciężkiej hipoglikemii, której częstość jest podobna w grupie dulaglutylu i insuliny glargine. Należy zaznaczyć, że zgodnie z Rekomendacją Prezesa AOTMiT nr 60/2016 z dnia 29 września 2016 r. stosowanie insuliny glargine z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w porównaniu z insuliną NPH stosowaną z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zmniejsza częstość występowania hipoglikemii objawowych (mniejsza częstość epizodów [pacjent/rok]: MD=-0,41 [95% CI: -0,65; -0,16]) i nocnych (mniejsza częstość epizodów [pacjent/rok]: MD=-1,93 [95% CI: -3,16; -0,69]) i niższy odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnej w 52 tyg. okresie obserwacji: OR=0,44 [95% CI: 0,28; 0,69]). Hipoglikemia lekka jest leczona w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), a więc finansowanie leczenia odbywa się na podstawie ryczałtu i nie różnicuje analizowanych interwencji. Pomimo braku widocznego wpływu na wydatki ponoszone przez płatnika, mniejsza częstość występowania hipoglikemii związana ze stosowaniem dulaglutylu będzie najprawdopodobniej skutkowałą zmniejszeniem liczby interwencji lekarskich, co z kolei zredukuje obciążenie pracą lekarza i wpłynie korzystnie na długość kolejek na wizytę, jak również zmniejszy obciążenie chorobą samego chorego.
5. W ramach scenariusza istniejącego założono stosowanie jedynie insuliny NPH, bezpośrednio wskazanej w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Insuliny LAA są finansowane ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 2 jedynie w przypadku nieskuteczności leczenia insuliną NPH, zatem nie uwzględniono jej w scenariuszu podstawowym analizy. Uwzględnienie pozostałych insulin nie wpływa jednak w sposób znaczący na oszacowane koszty leczenia.
6. W scenariuszu podstawowym przyjęto średnią dawkę dobową insuliny stosowaną przez chorych na poziomie 29,75 UI, co jest zgodne z wynikami badania AWARD-2. Zgodnie z danymi WHO DDD dla insuliny wynosi 40 UI, a zatem przyjęcie średniej dawki dobowej na poziomie 29,75 UI stanowi konserwatywne założenie analizy (powoduje niedoszacowanie kosztów insuliny). Tym bardziej, że populacja chorych jest zawężona do chorych otyłych z wysokim wyjściowym poziomem HbA1c, którzy mogą wymagać znacznie wyższych dawek insuliny.

Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT:

- Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu jej refundacją oparto o doświadczenie rynkowe wnioskodawcy. Wyłącznie na tej podstawie przyjęto wartości procentowe udziału w rynku leków z grupy analogów GLP-1, w opinii analityków jest to założenie związane z dużą niepewnością;
- W analizie nie przetestowano wariantu, który uwzględniałby refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia (zgodnie z danymi NFZ takich pacjentów jest rocznie ok. 600-700). Ponieważ na liście tej obecnie znajdują się metformina i insuliny bazowe, w opinii analityków Agencji niewykluczone jest, że wnioskowana interwencja również się tam znajdzie. Powyższe założenie powinno zostać uwzględnione w maksymalnym wariantcie oszacowań.
- Zużycie opakowań leku Trulicity przyjęte w scenariuszu maksymalnym jest wyższe niż uwzględnione w formularzu wniosku refundacyjnego założenie dotyczące rocznej wielkości dostaw w przypadku objęcia refundacją Założenia wnioskodawcy są spójne jedynie ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży dla wariantu podstawowego analizy.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej (szczegóły i dane NFZ znajdują się w rozdz. 3.3 AWA). Ponieważ nie uzyskano opinii eksperckich, które można byłoby wykorzystać w procesie przygotowywania niniejszego raportu, poprawność oszacowań populacji docelowej została zweryfikowana poprzez porównanie z opinią uzyskaną podczas prac nad analizą dla produktu leczniczego Victoza (OT.450.12.2017), oszacowanie to uwzględniono poniżej.

Tabela 49. Oszacowanie liczby pacjentów w scenariuszu nowym

Ekspert kliniczny	Oszacowana liczba pacjentów
Oszacowanie eksperta z AWA Victoza OT.450.12.2017	27 000*

* oszacowanie dla wskazania: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Ekspert oszacował, że obecna liczba chorych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu wynosi 30 000, z czego oceniana technologia po objęciu refundacją może być zastosowana maksymalnie u 90% tj. 27 000.

W opinii eksperta pochodzącej z AWA Victoza (OT.450.12.2017) populacja pacjentów w podobnym wskazaniu (tj. dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m²), u których wnioskowana technologia będzie stosowana wynosi 27 tys., jest to oszacowanie kilkukrotnie wyższe niż wartości przyjęte w AWB przez wnioskodawcę. Z uwagi na ograniczoną możliwość potwierdzenia wielkości populacji docelowej, należy potraktować ten parametr jako związany z dużą niepewnością a w zakresie wnioskowania z analizy zwrócić szczególną uwagę na maksymalny wariant oszacowań AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Scenariusz minimalny zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy NFZ o ██████████ zł w pierwszym roku refundacji oraz o ██████████ zł w drugim roku, w porównaniu do scenariusza istniejącego (wariant z RSS). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu minimalnym.

Tabela 50. Wyniki analizy scenariusza minimalnego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	█	█	█	█
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	23 130 478	62 505 757	██████	██████

Scenariusz maksymalny zakłada wzrost łącznych nakładów z perspektywy ██████████ w drugim roku, w porównaniu do scenariusza istniejącego (wariant z RSS). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w scenariuszu maksymalnym.

Tabela 51. Wyniki analizy scenariusza maksymalnego: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	53 971 114	93 758 635	■	■

Analiza wrażliwości

Spośród parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, największy wpływ na wyniki mają zmiany założeń dotyczących odsetka chorych z HbA1c \geq 8% oraz odsetka chorych z BMI \geq 35 kg/m² (zmiana kosztów inkrementalnych o ok. 10% w stosunku do stanu podstawowego).

Przyjęcie większego odsetka chorych z HbA1c \geq 8% powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego, analogicznie dzieje się w sytuacji testowania odsetka chorych z BMI \geq 35 kg/m² (warianty SA 1A, SA 1B, SA 2A, SA 2B).

W przypadku pozostałych analizowanych wariantów odnotowano zmiany kosztów inkrementalnych o maksymalnie \pm 9% względem analizy podstawowej. Szczegółowe zestawienie dla analizy wrażliwości znajduje się w tabeli 26. oraz tabeli 30. AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. ■ w I roku oraz ok. ■ zł w II roku refundacji preparatu Trulicity (dulaglutyd) w wariantcie uwzględniającym RSS.

Według przedstawionej analizy wrażliwości przyjęcie alternatywnych wartości dla parametrów wejściowych (tj. odsetka chorych z HbA1c \geq 8%, odsetka chorych z BMI \geq 35 kg/m², udziału insulin w insulinoterapii, średniej dawki dobowej insuliny oraz zużycia dobowe pasków, igieł i nakłuwaczy) do modelu będzie miało niewielki wpływ na otrzymane wyniki (zmiana kosztów inkrementalnych wynosi ok. \pm 10% w stosunku do założeń podstawowych). Dobór uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości wartości alternatywnych nie budzi zastrzeżeń analityków Agencji.

Największą składową wydatków uwzględnionych w analizie stanowią koszty dulaglutylu, dlatego najistotniejszy wpływ na wyniki ma przyjęcie skrajnych wartości oszacowań populacji docelowej. W scenariuszu maksymalnym,

uwzględniającym RSS, wydatki płatnika publicznego wzrastają do ok. [redacted] w I roku oraz ok. [redacted] w II roku.

Poprawność oszacowania wielkości populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie założeń wnioskodawcy z danymi otrzymanymi z NFZ, a także z opinią ekspercką zamieszczoną w AWA Victoza OT.450.12.2017, dotyczącą populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej. Według oszacowań wnioskodawcy prognozowana liczba pacjentów leczonych dulaglutydem wynosi od 6 205 do 12 576 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wartości te są niższe niż wartości dla zbliżonej populacji przyjęte w AWA Victoza OT.4350.12.2017 (odpowiednio 9 751 i 18 827 pacjentów), jednakże na ich wiarygodność wskazują dane otrzymane z NFZ. Według danych otrzymanych z NFZ pacjentów wieku powyżej 18 roku życia z cukrzycą insulinoniezależną oraz otyłością, stosujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1, tj. hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich) było 5 204 w 2015 roku, 6 231 w 2016 roku oraz 5 238 w pierwszej połowie 2017 roku.

Wątpliwości analityków wzbudza fakt, iż oszacowania udziału w rynku leków z grupy analogów GLP-1, a tym samym liczby chorych stosujących dulaglutyd w scenariuszu nowym, oparto na doświadczeniu rynkowym wnioskodawcy. Uzasadnione oraz zwiększające wiarygodność wyników analizy, byłoby w tym przypadku przedstawienie szerszej argumentacji przyjętych założeń, popartej odpowiednią symulacją i/lub przykładem. Istnieje bowiem prawdopodobieństwo, iż populacja, wśród której dulaglutyd będzie stosowany została w ten sposób niedoszacowana. W opinii eksperta klinicznego, pochodzącej z AWA Victoza (OT.4350.12.2017), liczba ta jest kilkukrotnie wyższa, wobec tego przejęcie przez dulaglutyd udziałów w rynku na poziomie 25% oraz 50% w kolejnych latach horyzontu czasowego obarczone jest dużą niepewnością (obecnie żaden z leków z grupy GLP-1 nie jest refundowany, toteż udział w ich sprzedaży w przypadku refundacji może być 100%). W kontekście powyższych rozważań, w opinii analityków Agencji, za bardziej prawdopodobny w analizie wnioskodawcy należałoby uznać scenariusz maksymalny oszacowań (zakładający przejęcie rynku o 35% w I roku oraz o 60% w drugim roku refundacji).

Ponadto w przedłożonej AWB nie uwzględniono wariantu zakładającego dodanie wnioskowanej interwencji do listy leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia, argumentując ten fakt niewielkim wpływem na ostateczne wyniki analizy. Z danych NFZ wynika, iż spośród wszystkich chorych stosujących insuliny NPH grupa pacjentów w tym wieku wynosi ok. 600 pacjentów rocznie (ok. 10%). Analizując koszty refundacji ww. preparatów na podstawie komunikatów DGL NFZ można uznać, iż wpływ na wydatki płatnika publicznego w tym zakresie będzie nieznaczny.

Należy mieć również na uwadze, że założenia wnioskodawcy dotyczące wielkości dostaw nie są wystarczające do pokrycia zużycia leku przyjętego w wariantcie maksymalnym analizy.

Od 1 lipca 2017 roku obowiązuje nowe obwieszczenie MZ, które nie wprowadza zmian w zakresie uwzględnionych w analizie leków, toteż nie było konieczności aktualizacji uzyskanych wyników.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem dulaglutylu ze środków publicznych stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji preparatów biopodobnych dla leków oryginalnych Humira (adalimumab) i MabThera (rytuksymab) po wygaśnięciu ich ochrony patentowej.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 52. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	I rok	II rok	Łącznie
Razem wyniki inkrementalne AWB (scenariusz maksymalny bez RSS)	53 971 114 zł	93 758 635 zł	147 729 750 zł
Oszczędności związane z wprowadzeniem proponowanego rozwiązania	74 535 388 zł	83 727 916 zł	158 263 304 zł
Różnica			10 533 554 zł

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Trulicity (dulaglutyd) w wariantcie maksymalnym bez RSS w 2-letnim horyzoncie czasowym będą niższe niż oszczędności związane z wprowadzeniem do refundacji preparatów biopodobnych dla leku Humira (adalimumab) i leku MabThera (rytuksymab). Dwuletnie oszczędności dla NFZ wyniosą łącznie ok. 10,5 mln zł. Należy jednak zwrócić uwagę, że oszacowany wynik inkrementalny w podziale na poszczególne lata refundacji preparatu Trulicity to ok. 20,5 mln zł oszczędności w 1. roku, ale ok. 10 mln zł dodatkowych wydatków w 2. roku refundacji.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Trulicity (dulaglutyd) w ramach refundacji aptecznej, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki trafią do refundacji w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE jednego z wymienionych w AR preparatów (rytuksymab) upłynął już w 2013 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu "leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²" przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Hiszpania – <http://www.aemps.gob.es>
- Szwecja – <http://www.tlv.se> oraz <http://www.sbu.es>
- Słowacja – <http://www.health.gov.sk>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 1.08.2017. W jego wyniku odnaleziono 9 rekomendacji – wszystkie pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na podobną do innych leków z grupy GLP-1 efektywność kliniczną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

W rekomendacji nie odnoszono się do zawężonego wskazania HbA1c > 8% i BMI > 35

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla Trulicity (dulaglutyd)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC (2016) Szkocja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w leczeniu skojarzonym z innymi preparatami obniżającymi poziom glukozy (w tym insulinami), jeśli przy ich stosowaniu wraz z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym nie osiągnięto zakładanej kontroli glikemii	Rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity jako elementu terapii trójlekowej, jako alternatywa dla innych leków z grupy GLP-1. SMC nie rekomenduje stosowania Trulicity w monoterapii, gdyż wskazanie to nie było przedmiotem oceny. <u>Uzasadnienie:</u> Dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. znacząco redukuje poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 stosowanych dwa razy dziennie oraz w porównaniu do długodziałających analogów insuliny u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo leczenia dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH (2016) Kanada	Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w celu poprawy kontroli glikemii	Rekomendacja pozytywna dla wskazań: - Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii, pod warunkiem że <u>koszty leczenia dulaglutydem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą</u> - Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w celu poprawy kontroli glikemii, pod warunkiem że <u>koszty leczenia dulaglutydem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem</u> <u>Uzasadnienie:</u> Badania potwierdzają wyższą skuteczność dulaglutylu w redukowaniu poziomu HbA1c w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Z analiz wynika jednak, że dulaglutyd jest technologią kosztowo-nieefektywną.
AWMSG (2016) Walia	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla wskazań: - Po niepowodzeniu, nietolerancji lub w przypadku przeciwwskazania do standardowej terapii trójlekowej (metformina i dwa inne leki przeciwcukrzycowe), jako alternatywa dla terapii insuliną. - W skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy (wyłączając insulinę), w sytuacjach w których stosowana terapia w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, zgodnie z aktualnymi wskazówkami NICE. AWSMG nie rekomenduje stosowania Trulicity poza powyższymi wskazaniami.
AEMPS (2016) Hiszpania	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity wyłącznie w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m ² .
MZ SR (2016) Słowacja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i sulfonylomocznikiem, gdy półroczna terapia tymi lekami w maksymalnych tolerowanych dawkach nie doprowadziła do wyrównania metabolicznego (HbA1c $>7\%$). Terapia Trulicity przestaje być finansowana jeśli w ciągu 6 mies. nie nastąpi spadek wartości HbA1c o co najmniej 0,5% w stosunku do wartości wyjściowej.
HAS (2015) Francja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity jako elementu terapii dwulekowej z metforminą lub terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika albo metforminą i insuliną. HAS nie rekomenduje stosowania Trulicity w monoterapii i terapii dwulekowej z insuliną. <u>Uzasadnienie:</u> Trulicity nie wykazuje wyższej efektywności klinicznej w porównaniu do innych leków obniżających poziom glukozy.
IQWiG G-BA (2015) Niemcy	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla wskazań: - W monoterapii: kiedy dieta i ćwiczenia nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest uznane za nieodpowiednie ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania. - W terapii skojarzonej: w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, gdy te razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
ZN (2015) Holandia	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla finansowania Trulicity tylko w przypadku pacjentów z cukrzycą typu drugiego i BMI ≥ 35 kg/m ² u których terapia metforminą i pochodną sulfonylomocznika w maksymalnych dawkach jest nieskuteczna i nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii, zamiast terapii insuliną.
TLV (2015) Szwecja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla wskazań: po niepowodzeniu terapii metforminą i sulfonylomocznikiem lub metforminą i insuliną oraz gdy terapia metforminą i sulfonylomocznikiem jest niewskazana. Lek nie może być stosowany w połączeniu z insuliną bazową. <u>Uzasadnienie:</u> Trulicity jest finansowane we wskazaniach do stosowania całej grupy leków GLP-1. Badania kliniczne dowodzą, że dulaglutyd jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja indywidualna bez ograniczenia wskazań refundacyjnych; konieczna wcześniejsza zgoda głównego lekarza	NIE
Belgia	100%	Po niepowodzeniu leczenia 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z HbA1c > 7%. Terapia może być kontynuowana jeżeli po roku terapii poziom HbA1c jest niższy niż 7% lub został osiągnięty spadek poziomu HbA1c o 1%	NIE
Bułgaria	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Chorwacja *	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Cypr	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Czechy	56% dla pacjentów z BMI>35 oraz 24,5% dla pozostałych pacjentów; maksymalny roczny poziom odpłatności pacjenta:5,000 CZK (185 EUR).	dwa poziomy refundacji. Pierwszy poziom 24,5% (na poziomie DPP-4), brak ograniczeń dotyczących BMI, jednakże ma zastosowanie maksymalny roczny poziom odpłatności pacjenta:5,000 CZK (185 EUR). Drugi poziom refundacji 56% - w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z BMI > 35	NIE
Dania	Poziom refundacji zależy od wieku pacjenta (pacjent młodszy lub starszy niż 18 lat w momencie rozpoczęcia refundacji) oraz sumarycznych wydatków na leki w danym roku. Im wyższe wydatki tym wyższy poziom refundacji.	Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli wystarczającej kontroli glikemii w trakcie leczenia metforminą w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym lub kiedy dodatkowa terapia z innym lekiem przeciwcukrzycowym jest nieodpowiednia w ocenie lekarza prowadzącego	NIE
Estonia	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Finlandia	65%	Pacjenci z BMI≥35, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwcukrzycowej (zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi). Refundacją nie jest objęta terapia skojarzona z insuliną bazalną.	NIE

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	100%	<ul style="list-style-type: none"> ●w skojarzeniu z metforminą w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika z poziomem HbA1c > + 1% powyżej celu terapeutycznego lub po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub kiedy ryzyko wzrostu masy ciała związane z insulinoterapią jest niepokojące ●w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika kiedy cele terapeutyczne nie zostały osiągnięte pomimo leczenia pochodną sulfonilomocznika (metformina jest przeciwwskazana) z poziomem HbA1c > + 1% powyżej celu terapeutycznego lub po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub kiedy ryzyko wzrostu masy ciała związane z insulinoterapią jest niepokojące ●w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub kiedy ryzyko wzrostu masy ciała związane z insulinoterapią jest niepokojące: -kiedy cele terapeutyczne nie zostały osiągnięte pomimo leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA1c > + 1% powyżej celu terapeutycznego -kiedy cele terapeutyczne nie zostały osiągnięte pomimo leczenia skojarzonego trzema doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (włączając leczenie metforminą z pochodną sulfonilomocznika) ●w skojarzeniu z metforminą i insuliną bazalną, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą choroby w trakcie leczenia metforminą i insuliną bazalną, z przeciwwskazaniami do terapii pochodną sulfonilomocznika lub po niepowodzeniu skojarzonego leczenia metforminą, pochodną sulfonilomocznika i insuliną 	NIE
Grecja	90%	brak ograniczeń	NIE
Hiszpania	odpłatność pacjenta wynosi 10% ceny, ale nie więcej niż 4,24€ za opakowanie	W leczeniu skojarzonym u pacjentów z BMI >30	NIE
Holandia	100%	U pacjentów z BMI ≥35 kg/m ² , z niewystarczającą kontrolą glikemii w trakcie leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika w maksymalnych tolerowanych dawkach, niestosujących insuliny. W terapii skojarzonej z metforminą i insuliną bazalną u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m ² z niewystarczającą kontrolą glikemii po ≥ 3 miesiącach leczenia optymalnymi dawkami insuliny bazalnej w skojarzeniu z metforminą (z lub bez pochodnej sulfonilomocznika) w maksymalnych tolerowanych dawkach.	NIE
Irlandia	100%	brak ograniczeń	NIE
Islandia	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Liechtenstein	100%	<ul style="list-style-type: none"> a) w skojarzeniu z metforminą, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, metforminą i pioglitazonem b) w skojarzeniu z insuliną posiłkową z lub bez metforminy, c) u pacjentów z BMI ≥28; bez refundacji towarzyszących leków stosowanych w celu obniżenia masy ciała 	NIE
Litwa	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	NIE
Łotwa	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Malta	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Niemcy	100%	brak ograniczeń	NIE

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	Pacjent płaci za leki maksymalnie 2185 NOK (ok. 240 Euro) w ciągu roku. Poprzekroczeniu tego poziomu wszystkie leki są bezpłatne.	W skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonylomocznika u pacjentów nie osiągających odpowiedniej kontroli glikemii w trakcie terapii optymalnymi dawkami metforminy i/lub pochodną sulfonylomocznika. Należy rozważyć insulinoterapię przed rozpoczęciem leczenia.	NIE
Portugalia	90%	brak ograniczeń	TAK
Rumunia	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku	produkt niedostępny na rynku
Słowacja	100%	Po niepowodzeniu terapii doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi z BMI \geq 35 kg/m ² . Terapia może być kontynuowana jeżeli poziom HbA1c został obniżony o ponad 1% po 6 miesiącach terapii.	NIE
Słowenia	100%	U pacjentów leczonych 2 doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi w maksymalnych dawkach z BMI \geq 30 kg/m ² . Terapia może być kontynuowana jeżeli poziom HbA1c został obniżony o ponad 1% po 6 miesiącach terapii. U pacjentów potrzebujących odroczyć rozpoczęcie insulinoterapii z racji wykonywanej pracy.	NIE
Szwajcaria	100%	a) w skojarzeniu z metforminą, metforminą i pochodną sulfonylomocznika, metforminą i pioglitazonem b) w skojarzeniu z insuliną posiłkową z lub bez metforminy, c) u pacjentów z BMI \geq 28; bez refundacji towarzyszących leków stosowanych w celu obniżenia masy ciała	NIE
Szwecja	Pacjent płaci za leki maksymalnie 2200 SEK (ok. 220 Euro) w ciągu roku. Po przekroczeniu tego poziomu wszystkie leki są bezpłatne.	dla pacjentów po wcześniejszej terapii metforminą, pochodną sulfonylomocznika lub insuliną lub kiedy terapia metforminą lub pochodną sulfonylomocznika jest nieodpowiednia. Refundacją nie jest objęta terapia skojarzona z insuliną bazalną.	NIE
Węgry	70%	Leki GLP1 są rekomendowane w terapii dwulekowej i trójlekowej po niepowodzeniu leczenia metforminą Leki GLP1 w skojarzeniu z metforminą są w grupie preferowanych opcji terapeutycznych u pacjentów: otyłych, ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, po incydentach sercowo-naczyniowych Uważa się, że długodziałające leki GLP1 w porównaniu do krótkodziałających redukują poziom glikemii poposiłkowej w takim samym stopniu ale redukują efektywniej poziom glikemii na czczo oraz w większym stopniu obniżają masę ciała.	NIE
Wielka Brytania	100%	wskazania rejestracyjne	NIE
Włochy	100%	wskazania rejestracyjne; inicjacja terapii przez diabetologa	TAK

* informacja odnośnie refundacji w Chorwacji pochodzi z wniosku refundacyjnego zamieszczonego w Systemie Obsługi List Refundacyjnych (SOLR)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trulicity jest refundowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Z krajów o zbliżonym poziomie PKB do Polski⁷ wnioskowany lek refundowany jest na Węgrzech (70%), w Grecji (90%), Portugalii (90%) oraz Słowacji (100%). Finansowanie produktu leczniczego ze środków publicznych najczęściej jest ograniczone wartością BMI pacjenta. W większości rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

⁷ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.06.2017 r., znak PLR.4600.506.2017.2.MC Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, EAN 5909991219161.

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m².

Wg ChPL produkt leczniczy Trulicity jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawienia kontroli glikemii:

- w monoterapii: gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe.

- w leczeniu uzupełniającym: w skojarzeniu z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi, w tym także z insuliną, w przypadku, gdy te produkty łącznie z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Wnioskowany poziom odpłatności to ryczałt. Lek miałby być refundowany w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2 to najczęściej występujący na świecie typ cukrzycy. Jest chorobą postępującą, jej rozwój przebiega stopniowo. Leczenie cukrzycy typu 2 jest kompleksowe i wymaga stosowania równocześnie kilku metod. Należą do nich metody nefarmakologiczne, czyli edukacja, leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny, także leczenie farmakologiczne.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej:

14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny

15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;

16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika:

17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;

85.0. Hormony trzustki – glukagon.

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i insuliny długodziałające (LAA). Za komparator uzupełniający uznano liraglutyd – inny preparat z grupy analogów dla GLP-1, do której należy oceniana interwencja.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i insuliny długodziałające (LAA). Wyniki skuteczności dla porównania z głównym komparatorem przedstawiono jedynie dla porównania dulaglutylu z insuliną glargine należącą do LAA, ze względu na brak badań pierwotnych porównujących dulaglutyd z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH.

Odnaleziono jedno badanie pierwotne porównujące dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydzień z insuliną glargine. Badanie AWARD-2 było badaniem wieloośrodkowym, randomizowanym, typu open-label, obejmującym 273 pacjentów w grupie DUL 1,5 mg i 262 pacjentów w grupie GLA. W badaniu przyjęto hipotezę badawczą non-inferiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego zmiany HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania DUL 1,5 mg vs insulina glargine, a po osiągnięciu poziomu istotności statystycznej – superiority.

W badaniu AWARD-2 populacja pacjentów była szersza niż populacja wnioskowana. Obejmowała pacjentów z niższym średnim wyjściowym BMI niż wnioskowane kryterium BMI ≥ 35 kg/m², a kryteria włączenia do badania

dopuszczali pacjentów z niższą wartością HbA1c niż wnioskowane $\geq 8\%$ (jednakże średnie wyjściowe wartości HbA1c zgodne z wartością wnioskowaną).

W badaniu zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej dulaglutyl w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glargine ($p < 0,001$ dla hipotezy superiority).

Należy jednak zwrócić uwagę, że jest to punkt końcowy surogatowy, a końcowa wartość osiągnięta po 78 tyg. przyjmowania dulaglutylu jest wyższa niż próg wskazywany jako cel terapeutyczny leczenia cukrzycy typu 2 wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017, tj. osiągnięcie HbA1c $\leq 7,0\%$. Co więcej średnia wartość osiągnięta dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 78 tyg. jest wyższa niż wartość osiągnięta dla 52 tyg. obserwacji: HbA1c=7,23% dla 78 tyg., HbA1C=7,05% dla 52 tyg. (wartości przedstawione jako średnie najmniejszych kwadratów).

W badaniu AWARD-2 zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu pod względem spadku masy ciała ($p < 0,001$), która utrzymywała się na podobnym poziomie dla 52 tyg. i 78 tyg. okresu obserwacji. Zaobserwowany średni spadek masy ciała w grupie DUL był stosunkowo niewielki – niecałe 2 kg z wyjściowej średniej masy ciała wynoszącej 85 kg, jednakże w grupie GLA w tym samym czasie zaobserwowano wzrost masy ciała – średnio o ok. 1,5 kg.

W badaniu AWARD-2 nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności, a liczbę zgonów pacjentów raportowano w ramach analizy bezpieczeństwa (w grupie DUL nie odnotowano zgonów, w grupie GLA – zaobserwowano 2 zgony). Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść dulaglutylu, jednakże pochodzą one głównie z abstraktu konferencyjnego Reaney 2014, co nieco ogranicza ich wiarygodność.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Goke 2017 po 6 miesiącach obserwacji u pacjentów, których nie utracono z obserwacji zaobserwowano statystycznie istotny spadek poziomu HbA1c, masy ciała oraz wartości BMI względem wartości wyjściowych w populacji wyjściowej, a odsetek chorych z poziomem HbA1c $< 7\%$ wzrósł 4-krotnie. Należy jednak zwrócić uwagę na krótki okres obserwacji i znaczną utratę pacjentów z obserwacji (z wyjściowych 141 pacjentów dane dla 6-miesięcznego okresu obserwacji uzyskano od 108 pacjentów)

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu AWARD-2 wskazują, że dulaglutyl jest lekiem bezpieczniejszym od insuliny glargine pod względem ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Należy jednak zwrócić uwagę na statystycznie istotne częstsze występowanie zaburzeń układu pokarmowego, takich jak biegunka, nudności, niestrawność, wymioty, bóle nadbrzusza (co jest zgodne z informacjami z ChPL Trulicity), a także wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła przynajmniej jedna nieprawidłowość związana z leczeniem w zakresie następujących parametrów laboratoryjnych: poziom lipazy, poziom amylazy całkowitej.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Goke 2017 u pacjentów, których nie utracono z 6-miesięcznego okresu obserwacji leczenie dualglutylidem było dobrze tolerowane. U 13 pacjentów po rozpoczęciu leczenia zaobserwowano przejściowe wzdęcia lub łagodne nudności.

Wg ChPL Trulicity do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności przyjmując dożywny horyzont czasowy (40 lat). W opinii analityków nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy refundacyjnej.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Trulicity w miejsce wybranego komparatora jest droższe i skuteczniejsze. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi 77 317 zł/QALY bez RSS oraz 68 011 zł/QALY z RSS. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto leku.

W analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad insuliną glargine – komparatorem wybranym w AKL wnioskodawcy, z którego skuteczność przyjęto dla komparatora wybranego w AE, tj. insuliny NPH. Istotną statystycznie różnicę na korzyść dulaglutylu zaobserwowano m.in. dla pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli dla zmiany wartości poziomu HbA1c. W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki

dotyczące jakości życia, jednakże pochodzą one z abstraktów konferencyjnych. W ramach analizy skuteczności nie oceniano wpływu dulaglutylu na przeżycie pacjentów. Wątpliwości budzą przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia, który w opinii analityków powinien być dłuższy. 5-letni czas do intensyfikacji leczenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości i wykazano, że jest to wariant mający największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR (ponad 120%) przekraczając próg opłacalności.

Największym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak możliwości weryfikacji przedstawionych wyników przez analityków Agencji, ponieważ pochodzą z modelu ekonomicznego, w którym możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń są mocno utrudnione, a co za tym idzie nie jest możliwe potwierdzenie poprawności oszacowań wnioskodawcy. Sposób oszacowania kosztów (uwzględnienie jedynie inflacji) oraz znaczne rozbieżności w oszacowaniach poszczególnych kosztów względem analogicznej analizy weryfikacyjnej (AWA Victoza) obarczają dużą niepewnością założenia dotyczące kosztów oraz wyniki AE wnioskodawcy, w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie jest mocno ograniczone.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według oszacowań wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trulicity na zaproponowanych warunkach (z uwzględnieniem RSS) spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok.: ██████████ w I roku oraz ok. ██████████ w II roku refundacji.

Największą składową wydatków uwzględnionych w analizie stanowią koszty dulaglutylu, dlatego najistotniejszy wpływ na wyniki ma przyjęcie skrajnych wartości oszacowań populacji docelowej. W scenariuszu maksymalnym, uwzględniającym RSS, wydatki płatnika publicznego wzrastają do ok. ██████████ w I roku oraz ok. ██████████ w II roku.

Zgodnie AWB prognozowana liczba pacjentów leczonych dulaglutylidem wyniesie od 6 205 do 12 576 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Weryfikacja oraz porównanie tych oszacowań do danych uzyskanych z NFZ oraz opinii eksperta klinicznego (oszacowanie dla podobnej populacji, szczegóły w rozdz. 6.3.1) pozwala przypuszczać, że realnie populacja docelowa może być bliższa oszacowaniom przedstawionym w wariantcie maksymalnym analizy. Wątpliwości budzą głównie zaproponowane przez wnioskodawcę oszacowania udziału w rynku leków z grupy analogów GLP-1, a tym samym liczby chorych stosujących dulaglutylid w scenariuszu nowym, które oparto na doświadczeniu rynkowym wnioskodawcy. Nie przedstawiono jednak wiarygodnego uzasadnienia dla przyjęcia tych parametrów. Należy mieć również na uwadze, że założenia wnioskodawcy dotyczące wielkości dostaw nie są wystarczające do pokrycia, przyjętego w wariantcie maksymalnym analizy, zużycia leku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych, wszystkie pozytywne w zakresie stosowania dulaglutylu w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w leczeniu skojarzonym z innymi preparatami obniżającymi poziom glukozy. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na podobną do innych leków z grupy GLP-1 efektywność kliniczną dulaglutylu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności		Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).	a) udział poszczególnych preparatów insuliny w rynku oraz koszty związane z nabyciem insuliny oraz pasków diagnostycznych oszacowano w oparciu o komunikat DGL dotyczący wartości refundacji leków wg kodów EAN dla okresu styczeń-listopad 2016, mimo dostępności w momencie złożenia wniosku komunikatu obejmującego styczeń-grudzień 2016 (publikacja komunikatu DGL 23.03.2017, wniosek złożono 28.04.2017).	NIE	Wnioskodawca nie zaktualizował danych uzasadniając swój wybór ograniczeniami technicznymi w modelu ekonomicznym związanych z długim czasem przeliczania wyników przez procesor.
	b) w analizie klinicznej ocena bezpieczeństwa dulaglutylu (DUL) nie jest aktualna ze względu na niewystarczające przedstawienie ryzyka sercowo-naczyniowego: - z oceny bezpieczeństwa wykluczono badanie wtórne dotyczącą ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów stosujących dulaglutyl (DUL) - metaanalizę Ferdinand 2016 (powód wykluczenia „brak cech przeglądu systematycznego”), która w opinii Agencji ze względu na istotność ocenianego aspektu bezpieczeństwa powinna być uwzględniona w analizie, - pominięto informację o trwającym obecnie badaniu RCT REWIND (NCT01394952 w rejestrze ClinicalTrials.gov) mającym na celu ocenę wpływu DUL na ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (porównanie względem placebo, jednakże ze względu na istotność ocenianego aspektu bezpieczeństwa informacja o tym badaniu powinna znaleźć się w analizie klinicznej).	TAK	Uzupełniono.
2. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Problem zdrowotny przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (APD) nie został dostatecznie opisany.	a) niewystarczające uzasadnienie zawężenia wnioskowanego wskazania pod względem populacji do „leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ² ”, które wg autorów analizy „wynika z takiego samego pozycjonowania dulaglutylu względem innych preparatów GLP-1, które otrzymały pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT”, jednakże: - inne preparaty GLP-1 nie są objęte refundacją i z tego względu w analizie wnioskodawcy stanowią jedynie komparator uzupełniający, - „głównym komparatorem dla dulaglutylu jest insulina bazowa bez wskazania konkretnego typu insuliny” (APD Rozdz. 3.3), a wskazania refundowane w ramach cukrzycy typu 2 dla insuliny bazowych, tj. długodziałających analogów insuliny (LAA) oraz insuliny NPH, różnią się od wnioskowanego wskazania DUL, - nie odnaleziono badań dotyczących wnioskowanej populacji i AKL oparto o wyniki dla szerszej populacji pacjentów,	TAK	Uzupełniono.

Wykaz niezgodności		Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
	- w AKL nie podjęto próby oceny czy zawężenie populacji docelowej pod względem wartości parametru HbA1c (HbA1c $\geq 8\%$) może wpłynąć na wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa DUL oparte na wynikach dotyczących szerszej populacji pacjentów.		
	b) niewystarczające uzasadnienie przyjęcia insuliny bazowej jako głównego komparatora - w APD w Rozdz. 3.3 uzasadnienie wyboru komparatora jest zbyt ogólne, brak odniesienia się do konkretnych zapisów wytycznych PTD 2017 przedstawionych w jednym ze wcześniejszych rozdziałów APD, brak odniesienia się do akarbozy, która zgodnie z wytycznymi PTD 2017 (APD Rozdz. 2.1.7.2) mogłaby stanowić komparator dla dulaglutynu i jest refundowana we wskazaniu cukrzyca.	TAK	Uzupełniono.
3.	AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit c Rozporządzenia) – kryteria selekcji dla punktów końcowych nie były predefiniowane, powstały w oparciu o włączone do przeglądu badania AWARD-2 i AWARD-6 (AKL Rozdz. 2.2., 3.1).	TAK	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Nie określono czy oceniana interwencja ma być stosowana w monoterapii czy w leczeniu skojarzonym, a jeśli w leczeniu skojarzonym, to z jakimi substancjami.	TAK	Uzupełniono.
5.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W kryteriach włączenia jako komparator uzupełniający uwzględniono „preparaty z grupy agonistów receptora GL-1”, do których należą liraglutyd i eksenatyd, jednak do przeglądu nie włączono badania porównującego dulaglutyd z eksenatydem (AWARD-1) i nie podano powodu jego wykluczenia.	TAK	Uzupełniono.
6.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników wyników uzyskanych w każdym z badań (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Wyniki badania AWARD-2 przedstawione w Tab. 22 AKL określono jako wartości średnie i średnie zmiany, tymczasem są to średnie najmniejszych kwadratów i zmiany średnich najmniejszych kwadratów; w Tab. 29 nie określono, że wyniki dotyczące parametrów lipidowych to mediany (Giorgino 2015 – Supplementary Data).	TAK	Uzupełniono.
7.	Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).		
	a) brak wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego w modelu założenia o zaprzestaniu stosowania ocenianej interwencji lub komparatora po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia (po tym czasie „intensyfikacja terapii”, tj. dożywnotnie stosowanie długodziałających analogów insuliny).	NIE	Wnioskodawca w uzasadnieniu powołał się na publikacje: <i>Divino 2014</i> , która nie odnosiła się do wnioskowanej technologii medycznej oraz <i>Levin 2014</i> , która jest badaniem retrospektywnym, analizującym rodzaj przyjmowanej terapii w ciągu dwóch lat i również nie odnosiła się do wnioskowanej technologii. W związku z tym uzasadnienie uznano za niewystarczające.
	b) brak uzasadnienia, czy średni wiek chorych w momencie wejścia do modelu, przyjęty na podstawie charakterystyki badania AWARD-2 jest właściwy dla populacji polskich pacjentów.	TAK	Uzupełniono.
	c) brak uzasadnienia, dlaczego część danych wejściowych do modelu dotyczących skuteczności terapii, tj. parametry lipidowe (TC, LDL, HDL, TG) w AE przedstawiono w innych jednostkach niż w AKL, brak informacji czy zmiana jednostek nie miała wpływu na otrzymane wyniki (w AKL nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmianie tych parametrów dla porównania DUL vs GLA).	TAK	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
d) brak uzasadnienia, dlaczego w danych wejściowych do modelu dotyczących bezpieczeństwa terapii w AE pominięto dane dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wzrost częstości rytmu serca u pacjentów stosujących dulaglutyd względem pacjentów stosujących insulinę glarginę.	TAK	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.
8. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań oraz tych oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1, 3 Rozporządzenia) dla wartości użyteczności stanów zdrowotnych i dla średniej dawki insuliny glargine.	TAK	Uzupełniono o stosowne wyjaśnienia.
9. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Przy oszacowaniu populacji niewystarczająco uzasadniono wartości procentowe przyjęte dla wysycania rynku lekami z grupy analogów GLP-1 („mając na uwadze doświadczenie rynkowe Wnioskodawcy” - BIA Rodz. 2.2.4).	NIE	Wnioskodawca przedstawił szersze, aczkolwiek w opinii analityków, niewystarczające uzasadnienie przyjętych założeń.
10. BIA nie zawiera maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). Brak wariantu, w którym uwzględniono refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia. Na liście tej znajdują się metformina i insuliny bazowe, stąd istnieje prawdopodobieństwo, że wnioskowana interwencja również się tam znajdzie. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariantcie oszacowań.	NIE	Uwaga nie została uwzględniona w uzupełnieniach minimalnych. W opinii wnioskodawcy przyjęcie założenia o możliwości refundacji w ramach programu 75+ nie wpłynęłoby istotnie na wyniki analizy. Ponadto na dzień złożenia wniosku na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie znajdowały się leki z grupy GLP-1.
11. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR niewystarczająco uzasadniono założenie, że ze względu na wygaśnięcie w 2018 roku ochrony patentowej dla leków Humira (adalimumab) i MabThera (rytuksymab) możliwe będzie obniżenie limitu finansowania adalimumabu i rytuksymabu wynikające z „wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji”, co wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego. Brak informacji, czy obecnie istnieją preparaty biopodobne dla leków Humira i MabThera lub czy prowadzone są prace nad ich powstaniem.	NIE	Wnioskodawca wskazał przykłady preparatów biopodobnych dla rytuksymabu oraz adalimumabu, aczkolwiek brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki trafią do refundacji 2018 roku. Należy również zauważyć, że termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE jednego z wymienionych preparatów (rytuksymab) upłynął już w 2013 roku.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna:

- Nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna:

- Model ekonomiczny nie jest edytowalny pod względem danych wejściowych oraz brak jest możliwości zweryfikowania modelu w prosty sposób: przedstawiony IMS Core Diabetes Model uniemożliwia powtórzenie w prosty sposób przeprowadzonych obliczeń, ze względu na ograniczenia techniczne. Związane jest to z przeliczaniem wyników przez procesor, w którym analizy są kolejgowane, tzn. model umieszczony na stronie internetowej nie przelicza wyników, a jedynie przesyła dane do głównego procesora, co z kolei może wiązać się z długim czasem oczekiwania na otrzymanie wyników. Dodatkowo na stronie internetowej <http://www.core-diabetes.com> zaleca się przejście szkolenia przez użytkownika z zakresu obsługi modelu, aby móc poprawnie z niego korzystać;
- Nie zastosowano korekty połowy cyklu;
- Nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej modelu zgodnie z wytycznymi HTA: wnioskodawca nie przetestował modelu poprzez wprowadzenie danych zerowych lub skrajnych wartości przyjętych parametrów. Walidację wewnętrzną oparto na publikacji *McEwan 2014*.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie dotyczy.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Boye 2014** Kristina S. Boye, Marina Yu, Kate van Brunt, Jessie L. Fahrbach. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide 1.5 mg versus once daily liraglutide 1.8 mg. *Diabetologia* 57(1): S369-S370. <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/patient-reported-outcomes-with-once-weekly-dulaglutide-1-5-mg-versus-once-daily-liraglutide-1-8-mg-award-6-2> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- Dungan 2014** Kathleen M Dungan, Santiago Tofé Povedano, Thomas Forst, José G González González, Charles Atisso, Whitney Sealls, Jessie L Fahrbach. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384: 1349–57.
- Ferdinand 2016** Ferdinand K. C, Botros F. T., Atisso C. A, Sager P. T. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. Ferdinand et al. *Cardiovasc Diabetol* (2016) 15:38 DOI 10.1186/s12933-016-0355-z. *J Clin Pract*, March 2016, 70, 3, 218–221. doi: 10.1111/jcp.12775.
- Giorgino 2015** Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of OnceWeekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2).
- Göke 2016** Göke R, Marck C, Zerth G, Niemetz I, Klepzig C. Real-World-Wirkungen von Dulaglutide bei Patienten, betreut in Diabetologischen Schwerpunktpraxen. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017. doi: 10.1055/s-0042-124422.
- Reaney 2014** Reaney M.; Yu M.; Van Brunt K.; Pechtner V.; Hayes R.P. Patient-Reported Outcomes with Once Weekly Dulaglutide Vs. Insulin Glargine (Award-2). *Diabetes* 63. A251. *Diabetes* 2014 Jun; 63(S1): A251, abstract konferencyjny AWARD-2 http://diabetes.diabetesjournals.org/content/63/Supplement_1/A212.full-text.pdf (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- Stratton 2000** Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS 1998** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
- Yu 2016** Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18:419–424, 2016.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE-ACE 2017** Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpterrez GE. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary.
- ADA 2017** Cefalu WT. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care*. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2017; January 2017 Volume 40, Supplement 1
- ADS 2016** Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Colagiuri, S Zoungas S. Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. Updated November 2016.
- AEMPS 2016** Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity), <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dulaglutida-trulicity.pdf> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- AWMF 2014** Nationale VersorgungsLeitlinie, Therapie des Typ-2-Diabetes. Zuletzt geändert: November 2014. AWMF-Register:Nr.: nvl-001g. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Reference No. 866, Appraisal information dulaglutide (Trulicity®) 0.75 mg solution for injection,
- AWMSG 2016** dulaglutide (Trulicity®) 1.5 mg solution for injection, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/866> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- CADTH 2015** CEDAC Final recommendation Dulaglutide (Trulicity – Eli Lilly Canada Inc.), Indication: Type 2 Diabetes, <https://www.cadth.ca/dulaglutide> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- CJD 2013** A Publication of the Professional Sections of the Canadian Diabetes Association. April 2013. Vol 37, suppl. 1
- G-BA 2015** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2290/> (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- HAS 2015** Transparency Committee Opinion, TRULICITY (dulaglutide), antidiabetic, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2036398/en/trulicity-dulaglutide-antidiabetic (data dostępu: 29.08.2017 r.)
- IDF 2012** International Diabetes Federation, 2012, Global Guideline for Type 2 Diabetes

MZSR 2016	Odborné odporúčanie ministrovi zdravotníctva, k 1.9.2016, http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/8291 (data dostępu: 29.08.2017 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015. Last updated May 2017
Prescrire 2015	Glucose lowering treatment of type 2 diabetes. Prescrire Int. May 2015/Volume 24N
Prescrire 2016	Prescrire Int. October 2016/Volume 25N°175. (data dostępu: 04.07.2017) http://english.prescrire.org/en/D93949733C0F621D53A7400393B487BB/Download.aspx
PTD 2016	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2017; tom 3 (Supl. A).
RACGP 2016	The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes – 2016–18. Melbourne, 2016.
SIGN 2014	Management of diabetes, A national clinical guideline. Healthcare Improvement Scotland. Last updated 2014
SMC 2017	SMC Drug ID: 1110/15 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dulaglutide_Trulicity_FINAL_December_2015_amended_040116_for_website.pdf (data dostępu: 29.08.2017 r.)
TLV 2015	Beslut 4705/2014, Ansökan inom läkemedelsförmånerna, https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/Trulicity-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning/ (data dostępu: 29.08.2017 r.)
ZN 2015	Dulaglutide (Trulicity) bij diabetes mellitus type 2 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/03/12/dulaglutide-trulicity-bij-diabetes-mellitus-type-2 (data dostępu: 29.08.2017 r.)
Pozostałe publikacje	
AWA Abasaglar	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/AWA/161_AWA_OT_4350_13_Abasaglar_in_sulinum%20glargine_2016.09.19_BIP.pdf
AWA Invokana	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_ikanagliflozyna_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf (data dostępu: 09.08.2017 r.)
AWA Lantus	Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf (data dostępu: 09.08.2017 r.)
AWA Levemir	Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AWA/176_AWA_OT_4350_28_Levemir_isulina_detemir_cukrzyca_2_BIP.pdf (data dostępu: 09.08.2017 r.)
AWA Victoza	Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m ² . Refundacja produktu byłaby kontynuowana u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii.
Bagust 2005	Bagust A, McEwan P. Guidelines for Computer Modeling of Diabetes and Its Complications Response to American Diabetes Association Consensus Panel. Diabetes care 2005;28(2):500.
Beaudet 2014	Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. Value Health. 2014 Jun;17(4):462-70.
ChPL Trulicity	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity (data aktualizacji: 04.07.2017 r.) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf (data dostępu: 09.08.2017 r.)
Divino 2014	Divino V., DeKoven M., Hallinan S., Varol N., Wirta S.B., Lee W.C., Reaney M., Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment Patterns Among Type 2 Diabetes Patients in Six European Countries, Diabetes Ther, DOI 10.1007/s13300-014-0087-6, 2014.
FDA	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2017, https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugeffects/ucm565425.htm
Gallwitz 2017	Gallwitz B, Dagogo-Jack S, Thieu V, Garcia-Perez LE, Pavo I, Yu M et al. Effect of Once-weekly Dulaglutide on HbA1c and Fasting Blood Glucose in Patient Subpopulations by Gender, Duration of Diabetes, and Baseline HbA1c. Diabetes Obes Metab 2017 (publikacja on-line 17 sierpnia 2017).
Katra 2017	Katra B. Cukrzyca typu 2. http://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891.cukrzyca-typu-2 Aktualizacja: 13.01.2017. (data dostępu 26.07.2017)

Komunikat NFZ	DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN za okres: styczeń-październik 2016 r., http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6958.html
		styczeń-grudzień 2016, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6981.html
Levin 2014		Levin P. A., Wei W., Zhou S., Xin L., Baser O., Outcomes and Treatment Patterns of Adding a Third Agent to 2 OADs in Patients with Type 2 Diabetes, J Manag Care Pharm. 2014;20(5):501-12
Matza 2007		Matza L.S, Boye K.S, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr J.M., et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Quality of life research 2007;16(7):1251-65.
McEwan 2014		McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. Value Health. 2014 Sep;17(6):714-24.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r.		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-23-lutego-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2017-r/ (data dostępu 09.08.2017 r.)
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.		Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2017/ (data dostępu 09.08.2017 r.)
Raibouaa 2015		Raibouaa A., Borgeke H., Alexiou D., Lowin J., Norrbacka K., Cost-effectiveness of dulaglutide 1.5mg once weekly for the treatment of patients with type 2 diabetes (T2D) in Sweden, ISPOR 18th Annual European Congress, 7-11 November 2015.
Ratajczak 2014		Ratajczak A., Szulińska M., Bogdański P., Agoniści GLP-1 dla lekarzy praktyków, Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014, tom 5, nr 4, 165–171
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 108/2014		Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd), 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 4 x jednodawkowy zestaw (1 fio ka + 1strzykawką), EAN 5909990893584 w leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 129/2013		Rekomendacja nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwańwe wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m ²
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013		Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat
Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych		Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2017 r., http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych
Vázquez 2015		Vázquez, L. A., E. Jódar. Improvement in Hba1c in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Once Weekly Dulaglutide across Baseline Body Mass Index (Bmi) Subgroups at 26 or 52 Weeks. Diabetologia 2015, 58(1): S376.
Wąsowski 2013		Wąsowski M., Walicka M., Marcinowska-Suchowierska E., Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza, Postępy Nauk Medycznych, t. XXVI, nr 4, 2013
Witek 2012		Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce - program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². [REDACTED], Warszawa 2017;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². [REDACTED] a, Warszawa 2017;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². [REDACTED], Warszawa 2017;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². [REDACTED], Warszawa 2017;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². [REDACTED], Warszawa 2017;
- Załącznik 6. Uzupelnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych dla leku dulaglutyd (Trulicity) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². [REDACTED] Warszawa 2017
- Załącznik 7. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Załącznik 7. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 56. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS
14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich								
Insuman Comb 25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990915613	85,68	89,96	97,66	ryczałt	9,05
Mixtard 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990238323	89,68	94,16	97,66	ryczałt	13,26
Mixtard 40 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990347124	90,94	95,49	97,66	ryczałt	14,58
Mixtard 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990348121	90,94	95,49	97,66	ryczałt	14,58
Polhumin Mix - 2, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022921	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 3, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023027	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 4, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023126	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 5, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023324	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990237920	84,55	88,78	97,66	ryczałt	7,87
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990914715	85,68	89,96	97,66	ryczałt	9,05
NovoMix 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3 ml	5909990879915	117,77	123,66	97,66	ryczałt	42,75
NovoMix 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3ml	5909990614981	117,77	123,66	97,66	ryczałt	42,75
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3 ml	5909990451814	117,77	123,66	97,66	ryczałt	42,75
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	Insulinum glulisinum	1 fiol.po 10 ml	5909990008483	72,10	75,71	65,11	ryczałt	23,96

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	Insulinum glulisinum	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	113,56	97,66	ryczałt	32,65
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum glulisinum	5 wstrz.po 3 ml	5909990617197	108,15	113,56	97,66	ryczałt	32,65
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990853014	53,92	56,62	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853113	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853311	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853519	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990852413	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990852314	53,92	56,62	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990852116	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990852017	53,92	56,62	65,11	ryczałt	4,87
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990246014	82,78	86,92	97,66	ryczałt	6,01
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990246717	82,78	86,92	97,66	ryczałt	6,01
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990247011	82,78	86,92	97,66	ryczałt	6,01
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672448	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672585	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672363	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml								
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022525	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022822	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990348923	85,88	90,17	97,66	ryczałt	9,26
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990915019	85,68	89,96	97,66	ryczałt	9,05
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	97,66	ryczałt	40,21
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	97,66	ryczałt	40,21
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990692422	115,35	121,12	97,66	ryczałt	40,21
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny								
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum detemirum	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	5909990005741	203,52	213,7	178,86	30%	105,21
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulinum glargine	10 wkł.po 3 ml	5909991201982	320,76	336,8	357,72	30%	107,32
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	172,80	181,44	178,86	30%	72,95
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	172,80	181,44	178,86	30%	72,95
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	Insulinum glargine	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,2	530,33	30%	159,10
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina								
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	5,50	5,78	7,51	ryczałt	3,74
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430	11,23	11,79	15,03	ryczałt	3,82
Avamina, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Avamina, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2,86	3	3,76	ryczałt	3,62

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Avamina, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	9,55	10,03	12,78	ryczałt	3,95
Avamina, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	4,47	4,69	6,39	ryczałt	3,50
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	8,84	11,27	ryczałt	3,93
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	8,39	11,89	ryczałt	3,20
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	11,99	12,59	17,10	ryczałt	4,08
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,67	5,95	7,51	ryczałt	3,91
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078998	17,15	18,01	22,54	ryczałt	5,31
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,88	12,47	15,03	ryczałt	4,50
Formetic, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,48	6,8	7,51	ryczałt	4,76
Formetic, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,24	3,4	3,76	ryczałt	4,02
Formetic, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078967	8,58	9,01	11,27	ryczałt	4,09
Formetic, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,50	9,98	12,78	ryczałt	3,90
Formetic, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	4,99	6,39	ryczałt	3,80
Formetic, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032	14,58	15,31	19,16	ryczałt	4,74
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt.	5909990789306	9,55	10,03	12,78	ryczałt	3,95
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,71	6	7,51	ryczałt	3,96
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	3,76	ryczałt	4,81
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt.	5909990789290	5,72	6,01	6,39	ryczałt	4,81
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	Metforminum	60 szt.	5909990864461	31,53	33,11	15,03	ryczałt	25,14
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	7,87	8,26	3,76	ryczałt	8,88
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768	15,76	16,55	7,51	ryczałt	14,51
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	Metforminum	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436	23,64	24,82	11,27	ryczałt	19,90
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	11,77	12,36	5,64	ryczałt	11,69
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990654598	5,40	5,67	7,51	ryczałt	3,63
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991032913	4,00	4,2	6,20	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	120 szt.	5909991252069	22,14	23,25	29,29	ryczałt	6,40
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	90 tabl.	5909990933198	16,96	17,81	22,54	ryczałt	5,11
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt.	5909990053056	5,72	6,01	7,51	ryczałt	3,96
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	60 szt.	5909990933181	11,39	11,96	15,03	ryczałt	3,99
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	3,76	ryczałt	4,19
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	3,76	30%	2,12
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	60 szt.	5909990935253	5,71	6	7,51	ryczałt	3,96
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	60 szt.	5909990935253	5,71	6	7,51	30%	3,01
Metformax 850, tabl., 850 mg	Metforminum	30 szt.	5909990450718	5,29	5,55	6,39	ryczałt	4,36
Metformax 850, tabl., 850 mg	Metforminum	60 szt.	5909990935260	9,71	10,2	12,78	ryczałt	4,12
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	90 szt.	5909990933174	23,38	24,55	11,27	ryczałt	19,63
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	60 szt.	5909990933167	15,61	16,39	7,51	ryczałt	14,35
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990652112	7,88	8,27	3,76	ryczałt	8,89
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt.	5909990705894	4,05	4,25	6,53	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990705474	2,05	2,15	3,33	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt.	5909990705726	3,02	3,17	5,18	ryczałt	3,20
Metformin Galena, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990462018	2,81	2,95	3,76	ryczałt	3,57
Metformin Galena, tabl., 850 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	6,39	ryczałt	3,80
Metifor, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	3,76	ryczałt	3,57
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	22,46	23,58	29,62	ryczałt	6,40
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	16,85	17,69	22,54	ryczałt	4,99
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	11,23	11,79	15,03	ryczałt	3,82
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	90 tabl.	4013054024331	8,42	8,84	11,27	ryczałt	3,93
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236	11,23	11,79	15,03	ryczałt	3,82
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212	3,24	3,4	3,76	ryczałt	4,02
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	90 szt.	4013054024348	14,32	15,04	19,16	ryczałt	4,47

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 tabl.	5909990457328	9,45	9,92	12,78	ryczałt	3,85
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335	19,09	20,04	25,55	ryczałt	5,44
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311	4,77	5,01	6,39	ryczałt	3,82
16.0. Doustne leki przeciw cukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika w ramach grupy limitowej								
Diabrezide, tabl., 80 mg	Gliclazidum	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	5909990359912	9,18	9,64	5,49	ryczałt	9,01
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 szt.	5909990795093	14,15	14,86	8,23	ryczałt	12,20
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	21,55	22,63	8,23	ryczałt	19,97
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	Gliclazidum	30 szt.	5909990774746	21,38	22,45	8,23	ryczałt	19,79
Diazidan, tabl., 80 mg	Gliclazidum	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	13,82	14,51	8,23	ryczałt	11,86
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	120 tabl.	5909991200237	25,91	27,21	16,46	ryczałt	21,14
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	90 szt.	5909990647231	21,60	22,68	12,35	ryczałt	18,44
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 szt.	5909990647224	14,42	15,14	8,23	ryczałt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	Gliclazidum	30 szt.	5909991056100	14,42	15,14	8,23	ryczałt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	Gliclazidum	60 szt.	5909991056131	28,84	30,28	16,46	ryczałt	24,21
Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	Gliclazidum	30 tabl.	5909991267230	19,39	20,36	12,35	ryczałt	16,12
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	90 tabl.	5909991004026	19,44	20,41	12,35	ryczałt	16,17
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 tabl.	5909991004002	12,96	13,61	8,23	ryczałt	10,95
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 tabl.	5909990828340	14,26	14,97	8,23	ryczałt	12,31
Amaryl 1, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990744817	4,61	4,84	4,12	ryczałt	5,17
Amaryl 2, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	8,23	ryczałt	5,50
Amaryl 3, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990745012	12,96	13,61	12,35	ryczałt	9,37
Amaryl 4, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	ryczałt	6,40
Avaron, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	3,19	3,35	4,12	ryczałt	3,68
Avaron, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	6,75	7,09	8,23	ryczałt	4,42
Avaron, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	9,99	10,49	12,35	ryczałt	6,25
Avaron, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	13,93	14,63	16,46	ryczałt	8,56
Diaril, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	4,10	4,31	4,12	ryczałt	4,64
Diaril, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	6,70	7,04	8,23	ryczałt	4,38

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Diaril, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	9,61	10,09	12,35	ryczałt	5,85
Diaril, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,40
Gl betic 1 mg, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	3,89	4,08	4,12	ryczałt	4,41
Gl betic 2 mg, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	7,86	8,25	8,23	ryczałt	5,59
Gl betic 3 mg, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	11,56	12,14	12,35	ryczałt	7,90
Gl betic 4 mg, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	13,82	14,51	16,46	ryczałt	8,45
Glidiamid, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	6,64	6,97	8,23	ryczałt	4,31
Glidiamid, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	13,35	14,02	16,46	ryczałt	7,95
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	3,24	3,4	4,12	ryczałt	3,73
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	6,48	6,8	8,23	ryczałt	4,14
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	9,72	10,21	12,35	ryczałt	5,97
GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	12,96	13,61	16,46	ryczałt	7,54
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	20,52	21,55	24,69	ryczałt	11,70
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990718566	2,48	2,6	3,85	ryczałt	3,20
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990719501	4,97	5,22	7,59	ryczałt	3,20
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990719570	7,18	7,54	10,85	ryczałt	4,80
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990719648	8,64	9,07	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075378	2,72	2,86	4,11	ryczałt	3,20
Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075590	5,44	5,71	8,08	ryczałt	3,20
Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075798	8,10	8,51	11,82	ryczałt	4,80
Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075996	10,80	11,34	15,33	ryczałt	6,40
Glitoprel, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085903	3,12	3,28	4,12	ryczałt	3,61
Glitoprel, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085927	5,69	5,97	8,23	ryczałt	3,31
Glitoprel, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085934	8,61	9,04	12,35	ryczałt	4,80
Glitoprel, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085941	11,56	12,14	16,13	ryczałt	6,40
Pemidal, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570577	6,91	7,26	8,23	ryczałt	4,60
Pemidal, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570591	10,37	10,89	12,35	ryczałt	6,65
Pemidal, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570614	13,82	14,51	16,46	ryczałt	8,45
Symglic, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	3,02	3,17	4,12	ryczałt	3,51
Symglic, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	5,70	5,99	8,23	ryczałt	3,33
Symglic, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	7,68	8,06	11,37	ryczałt	4,80

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Symglic, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	10,80	11,34	15,33	ryczałt	6,40
Symglic, tabl., 6 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	17,82	18,71	23,95	ryczałt	9,60
Glipizide BP, tabl., 5 mg	Glipizidum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990791712	5,35	5,62	4,12	ryczałt	5,95
17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza								
Adeksa, tabl., 100 mg	Acarbosum	30 szt.	5909990893423	10,15	10,66	14,29	30%	4,29
Adeksa, tabl., 50 mg	Acarbosum	30 szt.	5909990893386	5,19	5,45	7,15	30%	2,55
Glucobay 100, tabl., 100 mg	Acarbosum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990285518	13,28	13,94	14,29	30%	7,57
Glucobay 50, tabl., 50 mg	Acarbosum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990285419	10,26	10,77	7,15	30%	7,87
Glucobay 50, tabl., 50 mg	Acarbosum	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990335541	32,94	34,59	21,44	30%	24,28
85.0. Hormony trzustki – glukagon								
Glucagen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	Glucagonum	1 fiol.	5909990693313	51,82	54,41	64,35	ryczałt	3,20