

Rekomendacja nr 54/2017

z dnia 19 września 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml,
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu,
we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161,

w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do:

- wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);
- konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do:

- wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);
- konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutynu.

Warto podkreślić, że najnowsze wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) dopuszczają stosowanie analogów glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon-like peptide 1, GLP-1) dopiero na III etapie leczenia, w terapii trójlekowej, z zastrzeżeniem, iż kontynuacja stosowania tej grupy leków jest uzależniona od pozytywnej odpowiedzi metabolicznej uzyskanej w ciągu 6-ciu miesięcy, definiowanej jako redukcja masy ciała o minimum 3% w stosunku do wartości wyjściowej oraz redukcja HbA1c o minimum 1 punkt procentowy. Ponadto, w pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r., dotyczącej leku Victoza (liraglutyd), na którą powołuje się wnioskodawca, warunki ograniczające populację dla liraglutynu są bardziej doprecyzowane, niż we wnioskowanym wskazaniu dla dulaglutynu, mianowicie znajduje się tam zapis dotyczący poziomu HbA1c $\geq 8\%$, który ma być potwierdzony w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono dwa badania randomizowane. Jedno z nich jest badaniem dowodzącym wyższości dulaglutynu (DUL) względem przyjętego, głównego komparatora - insuliny glargine (GLA), drugie dowodzi, że DUL nie jest gorszy od liraglutynu (LIR), który zastosowano jako komparator uzupełniający.

W rezultacie oceny skuteczności stosowania DUL w porównaniu do GLA stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść DUL w porównaniu z GLA w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii (zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej), masy ciała (zmiana masy ciała) i jakości życia. Natomiast na niekorzyść wnioskowanej technologii mogą wskazywać istotne statystycznie wyniki odnoszące się do mniejszego spadku stężenia glukozy na czczo w osoczu w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA. Odnosząc się do wyników własnego pomiaru glukozy w osoczu (ang. self-monitored plasma glucose, SMPG) należy wskazać, że pomiaru SPMG dokonywano w różnych momentach dnia, przy czym istotność statystyczną osiągnęły cztery z dziewięciu pomiarów. W przypadku trzech pomiarów SPMG (przed wieczornym posiłkiem, 2 godziny po wieczornym posiłku i w porze snu) osiągnięto różnice na korzyść DUL. Natomiast w przypadku jednego z pomiarów SPMG (przed porannym posiłkiem) odnotowano różnicę na niekorzyść DUL. W analizie bezpieczeństwa wykazano przewagę ocenianej technologii nad GLA w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących epizodów hipoglikemii tj. mniejszego odsetka pacjentów z hipoglikemią w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA. Natomiast na niekorzyść ocenianej technologii, w zakresie profilu bezpieczeństwa, przemawiają istotne statystycznie: większe ryzyko wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego, a także większy odsetek pacjentów z nieprawidłowymi parametrami laboratoryjnymi (poziom lipazy, poziom amylazy całkowitej) oraz większy odsetek pacjentów z poziomem enzymów trzustkowych o wartościach 3-krotnie przekraczających górną granicę normy (poziom lipazy). Zatem należy mieć na uwadze, iż korzyści ze stosowania DUL, w porównaniu z GLA, są związane z ewentualnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Wyniki oceny skuteczności stosowania DUL w porównaniu do LIR wskazują, że DUL nie jest gorszy niż LIR w zakresie zmiany wartości HbA1c. Spadek masy ciała zaobserwowany w grupie

DUL był niższy niż w grupie LIR i osiągnął istotność statystyczną, ale wynik ten należy interpretować z ostrożnością, ponieważ dotyczy drugorzędowego punktu końcowego, dla którego nie była planowana wielkość próby w badaniu. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany poziomu lipazy na korzyść DUL - mniejsza zmiana względem wartości wyjściowej w grupie DUL niż w grupie LIR, jednak różnice zaobserwowane w odsetku pacjentów z nieprawidłowym poziomem lipazy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Należy podkreślić, że we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na istotne kliniczne punkty końcowe, takie jak przeżycie oraz punkty końcowe związane z przebiegiem choroby np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niezakończony zgonem. W badaniu AWARD-2, będącym podstawą wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii, jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, co jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Aczkolwiek nie zmienia to faktu, iż poziom HbA1c jest surogatowym punktem końcowym. Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą głównie z abstraktu konferencyjnego i nie były opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, co zmniejsza ich wiarygodność.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że w analizach: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet występują różnice dotyczące zastosowanego komparatora głównego. W analizie klinicznej wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i insuliny długodziałające (LAA). Jednak wyniki skuteczności dla porównania z głównym komparatorem przedstawiono jedynie dla porównania DUL z GLA należącą do LAA, ze względu na brak badań pierwotnych porównujących DUL z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH. Natomiast w analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet komparatorem jest insulina NPH, która jest tańsza od GLA. W oparciu o rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 wnioskodawca założył, że insulina GLA i insulina NPH mają porównywalną skuteczność, co wydaje się zasadne, jednak stanowi duże uproszczenie i zwiększa niepewność wnioskowania. W analizie wrażliwości wpływu na budżet w grupie komparatorów uwzględniono również analogii długodziałające (GLA i insulinę detemir). W analizie klinicznej komparatorem uzupełniającym jest LIR, który nie jest refundowany i z tego względu nie został uwzględniony w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora tj. insuliny ludzkiej/izofanowej (NPH). Stosowanie DUL w miejsce NPH jest droższe, ale skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności (ICUR) dla porównania DUL vs NPH wyniósł 77 317 zł/QALY z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i 74 279 zł/QALY z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS). W wariancie z RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi odpowiednio 68 011 zł/QALY z perspektywy NFZ i 64 974 zł/QALY z perspektywy wspólnej. W analizie wrażliwości testowano efektywność kosztową dulaglutyny w porównaniu z długodziałającymi analogami insuliny (LAA). Wnioski wypływające z analizy wrażliwości są identyczne jak w przypadku analizy podstawowej.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie

wydatków NFZ, który wyniesie w I roku refundacji: 38,6 mln zł bez RSS ([REDACTED] z RSS), zaś w II roku refundacji 78,1 mln zł bez RSS ([REDACTED] z RSS). Analogicznie, wyniki obliczeń dokonanych z perspektywy wspólnej również wskazują na wzrost rocznych wydatków budżetowych.

Dodatkowo, w ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS z uwagi na fakt, iż refundacja produktu będzie związana ze znacznym wzrostem wydatków NFZ.

W 9 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania produktu leczniczego Trulicity. Najczęściej wskazywano dulaglutyd jako uzupełnienie schematu leczenia cukrzycy 2 typu w dwu- lub trójlekowej terapii skojarzonej zwykle na bazie metforminy. kontekście uwag odnoszących się do zasadności finansowania wnioskowanej technologii należy wskazać pozytywną rekomendację dla stosowania Trulicity w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i sulfonilomocznikiem, gdy półroczna terapia tymi lekami, w maksymalnych tolerowanych dawkach, nie doprowadziła do wyrównania metabolicznego (HbA1c >7%), wydaną przez słowackie ministerstwo zdrowia. Zgodnie z informacją zawartą w ww. rekomendacji określono warunek refundacji leku - terapia Trulicity przestaje być finansowana, jeśli w ciągu 6 miesięcy nie nastąpi spadek wartości HbA1c o co najmniej 0,5% w stosunku do wartości wyjściowej.

Wobec powyższego, zasadnym wydaje się rozszerzenie panelu refundowanych opcji terapeutycznych o produkt leczniczy Trulicity (dulaglutyd) dla grupy chorych, obejmujących dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika zgodnie z uwagami zawartymi w niniejszej rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt. Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Cukrzyca typu 2 jest typem cukrzycy najczęściej występującym na świecie. Wyróżnia się dwie przyczyny cukrzycy typu 2. Jedną to upośledzenie wydzielania insuliny, na które mają wpływ różne czynniki genetyczne. Drugą to oporność na działanie insuliny (insulinooporność), która może być spowodowana zarówno przez czynniki genetyczne, jak i przez otyłość (Katra 2017).

Według oszacowań Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) średnia chorobowość na cukrzycę na świecie wynosi 3,5%, a zapadalność ok. 200/100 000 osób/rok.

Zachorowania na cukrzycę typu 2 występują na ogół w wieku >30 r.ż. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż., a później ulega zmniejszeniu. W Polsce chorobowość na cukrzycę 2 typu waha się na poziomie 1,6-4,7%, a umieralność wynosi ok. 15/100 000 osób (w wieku >75 r.ż. zwiększa się do >120). Powikłania sercowo-naczyniowe są przyczyną 70% zgonów wśród osób z cukrzycą 2 typu.

Zgodnie z danymi NFZ występowanie cukrzycy insulinoniezależnej (rozpoznanie ICD-10 E11) u osób w wieku powyżej 18 r. ż. odnotowano u: 1 899 994 pacjentów w 2015 r., 1 956 594 pacjentów w 2016 r. oraz 1 648 867 pacjentów w pierwszej połowie 2017 r. Jednoczesne występowanie otyłości (rozpoznanie ICD-10 E66) i cukrzycy insulinoniezależnej odnotowano w ww. okresach odpowiednio 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 według klasyfikacji WHO dotyczy pacjentów z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, podczas gdy wnioskowana populacja to pacjenci z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż., z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66:

- przyjmujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0 (metformina i pochodne sulfonilomocznika) wyniosła w ww. okresach 10 505, 12 897, 11 842 osób;
- przyjmujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1 tj. hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny) ludzkich wyniosła w ww. okresach 5 204, 6 231, 5 238 osób;
- przyjmujących leki z grupy limitowej 14.3 tj. hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny wyniosła w ww. okresach 1 081, 1 745, 1 841 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017) umiejscawiają analogi GLP-1 (w tym, m.in. dulaglutyd będący przedmiotem wniosku refundacyjnego) w II i III linii leczenia cukrzycy typu 2. Zgodnie z zaleceniami PTD w III linii leczenia cukrzycy typu 2 może być stosowana także insulina bazowa (insulina ludzka NPH oraz analogi długodziałające – insulina glargine i insulina detemir). Zarówno insulina NPH, jak i insuliny długodziałające znajdują się na liście leków refundowanych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), obecnie w Polsce, w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych są substancje z następujących grup limitowych:

- 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich;
- 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.

Z danych przekazanych przez NFZ za 2016 r. wynika, że wśród osób z cukrzycą insulinoniezależną oraz otyłością (rozpoznanie wg ICD-10 E11 i E66) stosowane były 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). Insuliny NPH i LAA stosowało łącznie 7 976 pacjentów, przy czym udział poszczególnych grup leków wynosił odpowiednio 78% w przypadku NPH oraz 22% dla LAA. Warto także mieć na uwadze, że od stycznia 2017 r. do refundacji trafił produkt leczniczy Toujevo

(insulina glargine) należący do grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny, jednak posiada on niewielki procent udziału w rynku.

Wnioskodawca jako główny komparator dla produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wnioskowanym wskazaniu wskazał insuliny bazowe, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) oraz insuliny długodziałające (LAA). Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy zastosowano komparator uzupełniający tj. liraglutyd.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Trulicity zawiera substancję czynną dulaglutyd. Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) i wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt 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;
- terapii skojarzonej – 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.

Wskazanie zaproponowane we wniosku refundacyjnym, tj. 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 jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego i zawiera się we wskazaniu dotyczącym terapii skojarzonej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej dulaglutylidu (DUL) w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m² przeprowadzono w oparciu o 2 pierwotne badania kliniczne. Do analizy głównej włączono badanie AWARD-2, w którym porównywano dulaglutyd i insuliną glargine (GLA). Natomiast analizę uzupełniającą przeprowadzono na podstawie badania AWARD-6, w którym porównywano dulaglutyd z liraglutylidem (LIR):

- AWARD-2 – Giorgino 2015, Reaney 2014 (abstrakt konferencyjny):

- typ badania: wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane, III fazy, równoległe, open-label tj. badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, natomiast zaślepienie pod względem dawki DUL;
- hipoteza: non-inferiority dla zmiany HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania DUL 1,5 mg vs GLA, a po osiągnięciu poziomu istotności statystycznej – superiority;
- populacja: liczba pacjentów: początkowo n=810, ostatecznie n=807, ponieważ 3 pacjentów z grupy GLA przerwało badanie przed rozpoczęciem leczenia, w tym grupa DUL 0,75 mg (n=272), grupa DUL 1,5 mg (n=273), grupa GLA (ostatecznie n=262);
- interwencje: grupa DUL 0,75 – 0,75 mg/tydzień, grupa DUL 1,5 – 1,5 mg/tydzień, grupa GLA (dawkowanie indywidualne zgodnie z przyjętym algorytmem). W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono tylko wyniki dotyczące wnioskowanej interwencji, tj. dawki 1,5 mg DUL;
- okres obserwacji: 10-12 tyg. faza przygotowawcza, 78 tyg. faza główna, 4 tyg. follow-up dla bezpieczeństwa;
- ocena ryzyka błędów wg Cochrane:
 - ryzyko niskie: metoda randomizacji, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie;
 - ryzyko wysokie: zaślepienie badaczy i pacjentów;
 - ryzyko nieznanne: ukrycie kodu randomizacji.
- AWARD-6 – Dungan 2014, Boye 2014 (abstrakt konferencyjny):
 - typ badania: wielośrodkowe (62 ośrodki w 9 krajach, w tym w Polsce), prospektywne, randomizowane, III fazy, równoległe, open-label tj. badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA;
 - 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;
 - populacja: liczba pacjentów: n=599, w tym grupa DUL (n=299), grupa LIR (n=300);
 - interwencje: grupa DUL 1,5 mg/tydzień, grupa LIR 1,8 mg/dzień;
 - okres obserwacji: 2 tyg. faza przygotowawcza, 26 tyg. faza główna, 4 tyg. follow-up dla bezpieczeństwa;
 - ocena ryzyka błędów wg Cochrane:
 - ryzyko niskie: metoda randomizacji, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie;
 - ryzyko wysokie: zaślepienie badaczy i pacjentów;
 - ryzyko nieznanne: ukrycie kodu randomizacji.

Ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa dulaglutylu przeprowadzono na podstawie wyników 1 badania obserwacyjnego, o niższej wiarygodności:

- Göke 2016:
 - wielośrodkowe (5 ośrodków, Niemcy), retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne;

- liczba pacjentów: n=141 w momencie rozpoczęcia terapii dulaglutydem, n=108 po upływie 6-miesięcznego okresu obserwacji;
- okres obserwacji – 6 miesięcy;
- ocena jakości badania według skali NICE – 6/8 pkt.

Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej dulaglutydu przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowy:
 - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c względem wartości wyjściowej:
 - po 52 tyg. w badaniu AWARD-2;
 - po 26 tyg. w badaniu AWARD-6;
- drugorzędowe (wybrane):
 - zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej po 78 tyg. (w badaniu AWARD-2);
 - stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose, FSG);
 - samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. self-monitored plasma glucose, SMPG);
 - masa ciała.

W badaniu AWARD-2 oceniano także jakość życia pacjentów przyjmujących DUL vs GLA (głównie na podstawie wyników opublikowanych w abstrakcie konferencyjnym Reaney 2014). Zastosowano kilka rodzajów kwestionariuszy/testów:

- EQ-5D UK Index: zgodnie z informacją zawartą analizie klinicznej wnioskodawcy kwestionariusz „obejmuje ocenę w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Wynik kwestionariusza EQ-5D UK Index zawiera się w przedziale od 0,01 do 0,14, gdzie wartość 0,01 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a wartość 0,14 – najlepszy stan zdrowia. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt”;
- APPADL: zgodnie z informacją zawartą analizie klinicznej wnioskodawcy „kwestionariusz APPADL (ang. Ability to Perform Physical Activities of Daily Living) jest narzędziem do pomiaru zdolności wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym. APPADL zawiera się w przedziale od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia). Minimalna istotna zmiana (ang. minimal important difference, MIC) dla kwestionariusza APPADL wynosi 6-14 pkt”;
- LBBS behavior i LBBS worry: zgodnie z informacją zawartą analizie klinicznej wnioskodawcy „LBBS behavior i LBBS worry (ang. Low blood sugar survey behavior and worry) to psychometryczne testy służące do oceny zachowań oraz obaw dotyczących niskiego poziomu cukru we krwi. Nie ustalono dla nich minimalnej istotnej różnicy (ang. minimal important difference, MID). Wynik testów zawiera się w przedziale LBBS behavior: od 10 (najgorsza ocena) do 50 (najlepsza ocena); LBBS worry: od 27 (najgorsza ocena) do (najlepsza ocena) 135”;
- IW-SP: zgodnie z informacją zawartą analizie klinicznej wnioskodawcy „kwestionariusz IW-SP (ang. Impact of Weight on Self-Perception) jest narzędziem oceny wpływu masy ciała na postrzeganie siebie. Szacunkowa minimalna istotna

różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza IW-SP wynosi 15 pkt. Wynik kwestionariusza zawiera się w przedziale od 0 (najgorsza ocena) do 100 (najlepsza ocena)“.

W publikacjach źródłowych i w analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do istotności klinicznej zmian w ocenie jakości życia. W publikacji Yu 2016 napisano jedynie, że korzystne wyniki w skalach związanych z masą ciała (IW-SP, APPADL) są w zgodzie z wynikami klinicznymi (spadek masy ciała). W cytowanej publikacji sugeruje się także, że większa satysfakcja pacjentów jest w zgodzie z lepszymi wynikami w zakresie skuteczności klinicznej kontroli glikemii.

DUL vs GLA – badanie AWARD-2

W wyniku porównania DUL vs GLA odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść DUL w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- kontrola glikemii:
 - zmiana wartości HbA1c (hemoglobina glikowana) względem wartości wyjściowej. Odnotowano większy spadek wartości HbA1c w grupie DUL vs GLA:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana HbA1c wyniosła -1,08% w grupie DUL vs -0,63% w grupie GLA. Średnia różnica LSM (ang. least-squares mean, średnia najmniejszych kwadratów) wyniosła LSM=-0,45 95% CI (-0,60; -0,29);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana HbA1c wyniosła -0,90% w grupie DUL vs -0,59% w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=-0,31 95% CI (-0,50; -0,13);
- własny pomiar glukozy w osoczu (SMPG). Odnotowano większy spadek poziomu glukozy w osoczu w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA dla pomiaru SMPG:
 - przed wieczornym posiłkiem:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana SMPG wyniosła -30 mg/dl w grupie DUL vs -19 mg/dl w grupie GLA. Średnia różnica wyniosła -11,00 mg/dl 95% CI (-19,32; -2,68);
 - 2h po wieczornym posiłku:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana SMPG wyniosła -36 mg/dl w grupie DUL vs -26 mg/dl w grupie GLA. Średnia różnica wyniosła -10,00 mg/dl 95% CI (-18,32; -1,68);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana SMPG wyniosła -36 mg/dl w grupie DUL vs -26 mg/dl w grupie GLA. Średnia różnica wyniosła -10,00 mg/dl 95% CI (-18,32; -1,68);
 - w porze snu:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana SMPG wyniosła -33 mg/dl w grupie DUL vs -23 mg/dl w grupie GLA. Średnia różnica wyniosła -10,00 mg/dl 95% CI (-18,32; -1,68);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana SMPG wyniosła -30 mg/dl w grupie DUL vs -22 mg/dl w grupie GLA. Średnia różnica wyniosła -8,00 mg/dl 95% CI (-16,32; 0,32);
- masa ciała. W grupie DUL zaobserwowano spadek masy ciała, podczas gdy w grupie GLA odnotowano wzrost masy ciała:

- dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana masy ciała wyniosła -1,87 kg w grupie DUL vs 1,44 kg w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła -3,31 kg 95% CI (-3,98; -2,64);
- dla 78 tyg. okresu obserwacji nie podano wartości końcowych ani wartości zmian masy ciała ponieważ według publikacji źródłowej zmiany średnich wartości zostały utrzymane. Średnia różnica wyniosła -3,24 kg 95% CI (-3,96; -2,52);
- jakość życia:

Odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść DUL dotyczące oceny jakości życia pacjentów w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA dla:

 - oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D UK Index:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) 0,01 w grupie DUL vs -0,04 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=0,05 95% CI (0,02; 0,08);
 - oceny zdolności wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym wg kwestionariusza APPADL (ang. Ability to Perform Physical Activities of Daily Living):
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) 0,9 w grupie DUL vs -0,6 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=1,50 95% CI (0,63; 2,37);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) 1,0 w grupie DUL vs 0,3 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=1,3 95% CI (-2,63; 0,03);
 - ocena zachowań dotyczących niskiego poziomu cukru we krwi wg testu LBBS behavior (ang. low blood sugar survey worry):
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) -2,1 w grupie DUL vs -0,8 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=-1,30 95% CI (-2,63; 0,03);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) -2,3 w grupie DUL vs -0,9 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=-1,40 95% CI (-2,76; -0,04);
 - ocena obaw dotyczących niskiego poziomu cukru we krwi wg testu LBBS worry (ang. low blood sugar survey worry):
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) -2,2 w grupie DUL vs -0,3 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=-1,90 95% CI (-3,31; -0,49);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) -2,4 w grupie DUL vs -1,2 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=-1,20 95% CI (-2,56; 0,16);
 - ocena wpływu masy ciała na samopoczucie wg testu IW-SP (ang. Impact of Weight on Self-Perceptions):
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana punktacji względem wartości wyjściowej wyniosła (średnia LSM) 0,5 w grupie DUL vs 0,1 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=0,40 95% CI (-0,04; 0,84).

W wyniku porównania DUL vs GLA odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść DUL w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- kontrola glikemii:
 - zmiana wartości stężenia glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose, FSG) względem wartości wyjściowej: odnotowano mniejszy spadek FSG w grupie DUL vs GLA:
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji, w publikacji źródłowej Giorgino 2015 zamieszczono jedynie informację o statystycznie istotnym większym spadku FSG w grupie GLA niż w grupie DUL, nie podano wartości liczbowych;
- własny pomiar glukozy w osoczu (SMPG): odnotowano mniejszy spadek poziomu glukozy w osoczu w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA dla pomiaru SMPG:
 - przed porannym posiłkiem:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana SMPG wyniosła -29 mg/dl w grupie DUL vs -37 mg/dl w grupie GLA. Średnia różnica wyniosła 8,00 mg/dl 95% CI (2,46; 13,54);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana SMPG wyniosła -25 mg/dl w grupie DUL vs -38 mg/dl w grupie GLA. Średnia różnica wyniosła 13,00 mg/dl 95% CI (7,46; 18,56).

W wyniku porównania DUL vs GLA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do badanych punktów końcowych:

- kontrola glikemii: FSG [mg/dl] po 52 tyg. okresu obserwacji, poziom insuliny na czczo po 52 i 78 tyg. okresu obserwacji (oznaczano jedynie w grupie DUL), poziom glukagonu na czczo po 52 i 78 tyg. okresu obserwacji;
- własny pomiar glukozy w osoczu (SMPG): 2h po porannym posiłku, przed popołudniowym posiłkiem, 2h po popołudniowym posiłku, o 3.00 rano lub 5h po położeniu się spać, dziennie 2h po posiłku zarówno dla 52 jak i 78 tyg. okresu obserwacji oraz przed wieczornym posiłkiem dla 78 tyg. okresu obserwacji;
- gospodarka lipidowa: cholesterol całkowity, lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein) LDL, lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein) HDL, trójglicerydy;
- jakość życia: ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D UK Index dla 78 tyg. okresu obserwacji, ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS dla 52 tyg. i 78 tyg. okresu obserwacji oraz ocena wpływu masy ciała na samopoczucie za pomocą kwestionariusza IW-SP dla 52 tyg. okresu obserwacji.

DUL vs LIR – badanie AWARD-6

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:

- kontrola glikemii:
 - zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej: odnotowano większy spadek wartości HbA1c w grupie DUL vs GLA:
 - dla 26 tyg. okresu obserwacji zmiana HbA1c wyniosła -1,42% w grupie DUL vs -1,36% w grupie LIR. Średnia różnica wyniosła -0,06 95% CI (-0,19; 0,07).

W zakresie zmiany masy względem wartości wyjściowej spadek masy ciała zaobserwowany w grupie DUL był niższy niż w grupie LIR, ale wynik ten należy interpretować ostrożnie, ponieważ dotyczy drugorzędowego punktu końcowego, względem którego nie była planowana wielkość próby w badaniu:

- dla 26 tyg. okresu obserwacji zmiana masy ciała wyniosła -2,90 kg w grupie DUL vs -3,61 kg w grupie LIR. Średnia różnica LSM wyniosła 0,71 kg 95% CI (0,17; 1,26).

W wyniku porównania DUL vs LIR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych:

- kontrola glikemii: FSG [mmol/L], poposiłkowy pomiar stężenia glukozy we krwi mierzony 2 godziny po posiłku (ang. postprandial plasma glucose, PPG) [mmol/L].

Skuteczność praktyczna

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Göke 2016, po 6 miesiącach obserwacji u pacjentów, których nie utracono z obserwacji (tj. 108 ze 141) odnotowano statystycznie istotny spadek poziomu HbA1c, masy ciała oraz wartości BMI względem wartości wyjściowych w populacji wyjściowej, a odsetek chorych z poziomem HbA1c <7% wzrósł z wartości wyjściowej 13,5% (19/141 pacjentów) do 51,9% (56/108 pacjentów).

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono porównując DUL z GLA (badanie AWARD-2) oraz DUL z LIR (badanie AWARD-6). Oceniano punkty końcowe dotyczące:

- epizodów hipoglikemii;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów;
- układu sercowo-naczyniowego;
- nieprawidłowych wartości parametrów laboratoryjnych.

DUL vs GLA – badanie AWARD-2

W wyniku porównania DUL vs GLA odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (DUL) w zakresie następujących punktów końcowych:

- hipoglikemia: odnotowano niższy odsetek pacjentów oraz mniejszą liczbę zdarzeń/pacjent/rok dla punktów końcowych:
 - hipoglikemia całkowita:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 55,3% w grupie DUL vs 69,1% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 5,18 w grupie DUL vs 7,86 w grupie GLA;
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 58,6% w grupie DUL vs 71,4% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 4,31 w grupie DUL vs 6,92 w grupie GLA;
 - hipoglikemia udokumentowana objawowa:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 37,7% w grupie DUL vs 46,9% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 2,03 w grupie DUL vs 3,34 w grupie GLA;

- dla 78 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 40,3% w grupie DUL vs 51,1% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 1,67 w grupie DUL vs 3,03 w grupie GLA;
- o hipoglikemia bezobjawowa:
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 44,3% w grupie DUL vs 54,2% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 2,56 w grupie DUL vs 3,80 w grupie GLA;
- o hipoglikemia nocna:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 37,7% w grupie DUL vs 46,9% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 2,03 w grupie DUL vs 3,34 w grupie GLA;
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 23,4% w grupie DUL vs 37,4% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 3,13 w grupie DUL vs 4,67 w grupie GLA;
- o hipoglikemia dzienna:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 50,9% w grupie DUL vs 63,7% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 4,27 w grupie DUL vs 5,76 w grupie GLA;
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów z hipoglikemią całkowitą wynosił 53,8% w grupie DUL vs 67,2% w grupie GLA, a liczba zdarzeń/pacjenta/rok wyniosła 3,53 w grupie DUL vs 5,10 w grupie GLA.

W wyniku porównania DUL vs GLA odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji (DUL) w zakresie następujących ocenianych punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment emergent adverse events, TEAEs), które wystąpiły u >5% pacjentów, dotyczące zaburzeń układu pokarmowego, występowały częściej u pacjentów w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA:
 - o biegunka:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji 29/273 (10,6%) pacjentów w grupie DUL vs 10/262 (3,8%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia biegunki była 3 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=3,00 95% CI (1,43; 6,28);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji 29/273 (10,6%) pacjentów w grupie DUL vs 15/262 (5,7%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia biegunki była o 96% większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=1,96 95% CI (1,02; 3,74);
 - o nudności:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji 39/273 (14,3%) pacjentów w grupie DUL vs 4/262 (1,5%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia nudności była 10,75 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=10,75 95% CI (3,78; 30,54);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji 42/273 (15,4%) pacjentów w grupie DUL vs 4/262 (1,5%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia nudności była 11,73 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=11,73 95% CI (4,14; 33,21);

- niestrawność:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji 18/273 (6,6%) pacjentów w grupie DUL vs 6/262 (2,3%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia niestrawności była 3,01 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=3,01 95% CI (1,18; 7,71);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji 19/273 (7,0%) pacjentów w grupie DUL vs 6/262 (2,3%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia niestrawności była 3,19 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=3,19 95% CI (1,25; 8,12);
- wymioty:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji 17/273 (6,2%) pacjentów w grupie DUL vs 3/262 (1,1%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia wymiotów była 5,73 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=5,73 95% CI (1,66; 19,80);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji 18/273 (6,6%) pacjentów w grupie DUL vs 3/262 (1,1 %) w grupie GLA. Szansa wystąpienia wymiotów była 6,09 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=6,09 95% CI (1,77; 20,94);
- ból nadbrzusza:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji 13/273 (4,8%) pacjentów w grupie DUL vs 2/262 (0,8%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia wymiotów była 6,50 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=6,50 95% CI (1,45; 29,09);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji 14/273 (5,1%) pacjentów w grupie DUL vs 2/262 (0,8%) w grupie GLA. Szansa wystąpienia wymiotów była 7,03 razy większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, iloraz szans (ang. ods ratio OR) wynosił OR=7,03 95% CI (1,58; 31,23);
- nieprawidłowe parametry laboratoryjne:
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥ 1 nieprawidłowość związana z leczeniem była większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA dla:
 - ✓ poziom lipazy:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji u 35,5% (97/273) pacjentów w grupie DUL vs 17,6% (46/262) w grupie GLA;
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji u 37,4% (102/273) pacjentów w grupie DUL vs 19,1% (50/262) w grupie GLA;
 - ✓ poziom amylazy całkowitej:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji u 15,8% (43/273) pacjentów w grupie DUL vs 8,4% (22/262) w grupie GLA;
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji u 15,8% (43/273) pacjentów w grupie DUL vs 9,2% (24/262) w grupie GLA;
 - odsetek pacjentów z poziomem enzymów trzustkowych o wartościach 3-krotnie przekraczających górną granicę normy (ang. upper limit normal) 3xULN była większa w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA dla:

✓ poziom lipazy:

- dla 52 tyg. okresu obserwacji u 14,1% (38/273) pacjentów w grupie DUL vs 5,4% (14/262) w grupie GLA;
- dla 78 tyg. okresu obserwacji u 16,7% (45/273) pacjentów w grupie DUL vs 5,4% (14/262) w grupie GLA.

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 glarginę nie odnotowano przypadków zapalenia trzustki.

• układ sercowo-naczyniowy:

- częstość rytmu serca: w grupie DUL odnotowano wzrost częstości rytmu serca natomiast w grupie GLA spadek. Zaobserwowane zmiany zarówno w grupie DUL, jak i w grupie GLA były niewielkie i wynosiły:
 - dla 52 tyg. okresu obserwacji zmiana częstości rytmu serca [uderzenie /minutę] wyniosła 1,29 w grupie DUL vs -0,52 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=1,81 95% CI (0,41; 3,21);
 - dla 78 tyg. okresu obserwacji zmiana częstości rytmu serca [uderzenie /minutę] wyniosła 1,31 w grupie DUL vs -0,91 w grupie GLA. Średnia różnica LSM wyniosła LSM=2,22 95% CI (0,82; 3,62).

W wyniku porównania DUL vs GLA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych:

- hipoglikemia: hipoglikemia bezobjawowa dla 52 tyg. okresie obserwacji i hipoglikemia ciężka (odnotowano pojedyncze przypadki w obu grupach pacjentów);
- zdarzenia niepożądane: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, pacjenci z ≥ 1 TEAEs, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AEs);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), które wystąpiły u $>5\%$ pacjentów, w tym Infekcje i zakażenia pasożytnicze (zapalenie oskrzeli, grypa, zapalenie nosogardzieli, infekcja górnych dróg oddechowych, infekcja dróg moczowych) oraz zaburzenia układu nerwowego (ból głowy);
- nieprawidłowe parametry laboratoryjne, w tym u pacjentów, u których wystąpiła ≥ 1 nieprawidłowość związana z leczeniem (poziom amylazy trzustkowej) oraz u pacjentów z poziomem enzymów trzustkowych o wartościach 3-krotnie przekraczające górną granicę normy (poziom amylazy całkowitej, poziom amylazy trzustkowej);
- układ sercowo-naczyniowy: ciśnienie krwi skurczowe oraz ciśnienie krwi rozkurczowe.

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

Dla 78-tyg. okresu obserwacji w ww. badaniu blisko 75% pacjentów, w każdej z grup (DUL i GLA), 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.

DUL vs LIR – badanie AWARD-6

W wyniku porównania DUL vs LIR odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (DUL) w zakresie ocenianych punktów końcowych:

- nieprawidłowe parametry laboratoryjne (zmiana poziom enzymów trzustkowych):
 - poziom lipazy: dla 26 tyg. okresu obserwacji odnotowano mniejszy wzrost poziomu lipazy o 7 [U/L] w grupie DUL vs 11 [U/L] w grupie GLA.

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 w grupie pacjentów przyjmujących DUL vs LIR, jednak różnice zaobserwowane w odsetku pacjentów z nieprawidłowym poziomem lipazy nie osiągnęły istotności statystycznej.

W wyniku porównania DUL vs LIR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych:

- hipoglikemia całkowita, hipoglikemia udokumentowana bezobjawowa, hipoglikemia nocna i hipoglikemia ciężka (nie odnotowano przypadków);
- zdarzenia niepożądane, w tym zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, pacjenci z ≥ 1 TEAEs, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AEs);
- zaburzenia układu pokarmowego (zaburzenia układu pokarmowego ogółem, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, zaparcia) oraz pozostałe (zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, spadek apetytu);
- nieprawidłowe parametry laboratoryjne: zmiana poziomu enzymów trzustkowych (amylaza całkowita), liczba pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w poziomie enzymów trzustkowych związane z leczeniem (amylaza całkowita, lipaza) oraz liczba pacjentów z poziomem enzymów trzustkowych $>3 \times \text{ULN}$ (amylaza całkowita, lipaza);
- układ sercowo-naczyniowy: ciśnienie krwi skurczowe, ciśnienie krwi rozkurczowe, częstość rytmu serca, EKG.

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 odnotowano zgonów w trakcie 26-tygodniowego okresu obserwacji.

Dla 26-tyg. okresu obserwacji w ww. badaniu ponad 60% pacjentów w każdej z grup (DUL i LIR) 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.

Ponadto oceniono także bezpieczeństwo praktyczne dulaglutylu w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 w badaniu Göke 2016 u pacjentów, których nie utracono z 6-miesięcznego okresu obserwacji (108/141) leczenie dulaglutylidem było dobrze tolerowane. U 13 pacjentów po rozpoczęciu leczenia zaobserwowano przejściowe wzdęcia lub łagodne nudności.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania odnaleziono także następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu:

- Ferdinand 2016

Celem publikacji była ocena wystąpienia ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=6 010), przyjmujących dulaglutyd. Przeprowadzono metaanalizę wyników 9 randomizowanych badań klinicznych. Odnotowano, że dulaglutyd w porównaniu z aktywnym komparatorem (insuliną glargine, eksenatydem, sitagliptyną i metforminą) lub z placebo nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednakże wynik dla złożonego punktu końcowego, obejmującego: zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar oraz hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (ang. major adverse cardiac events, MACE) nie osiągnął istotności statystycznej;

- 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. Wyniki badania REWIND nie są jeszcze dostępne.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono następujące komunikaty, ostrzeżenia i dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu:

- EMA – W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano komunikatów lub ostrzeżeń EMA, dotyczących bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu;
- 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;
- URPL – W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano komunikatów lub ostrzeżeń URPL, dotyczących bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Trulicity odnotowano następujące działania niepożądane:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$): hipoglikemia (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glicypiridem, metforminą lub metforminą i glicypiridem), nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha;
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipoglikemia (w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem), osłabienie apetytu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia, rozdęcie jamy brzusznej, refluks żołądkowo-przełykowy, odbijanie się, zmęczenie, tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia;
- występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): odczyny w miejscu wstrzyknięcia;
- występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): ostre zapalenie trzustki.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące:

- informacji, że dulaglutylu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej;
- informacji, że stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, co należy wziąć pod uwagę

w przypadku leczenia pacjentów z zaburzeniami 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;

- ryzyka rozwoju ostrego zapalenia trzustki, ponieważ w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ostrego zapalenia trzustki w związku ze stosowaniem dulaglutytu;
- ryzyka wystąpienia hipoglikemii u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną;
- niebadanych grup pacjentów, ponieważ w przypadku pacjentów z zastoinową niewydolnością serca doświadczenie związane z leczeniem jest ograniczone.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w odnalezionych badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy jest punktem surogatowym (zmiana poziomu HbA1c). W ramach analizy skuteczności nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów, a liczbę zgonów pacjentów raportowano oceniając bezpieczeństwo. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść dulaglutytu, jednakże pochodzą one głównie z abstraktu konferencyjnego Reaney 2014, co nieco ogranicza ich wiarygodność;
- projektowanie badania odbywa się dla określonej hipotezy. W charakterystyce badania AWARD-6 podano informację, że 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);
- w wynikach dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z włączonych badań, pominięto wyniki znajdujące się w publikacjach źródłowych, dotyczące:
 - AWARD-2 (Giorgino 2015): odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs, nieprawidłowego poziomu parametrów laboratoryjnych: lipazy, amylazy całkowitej, amylazy trzustkowej. Warto zaznaczyć, że wyniki dotyczące lipazy i amylazy całkowitej były na niekorzyść dulaglutytu i stanowiły różnice istotne statystycznie;
 - AWARD-6 (Dungan 2014): odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs, odsetka pacjentów, którzy doświadczyli przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, odsetka pacjentów u których zaobserwowano zaburzenia układu pokarmowego (tj. nudności, biegunkę, wymioty, niestrawność, zaparcia), wyników badania EKG odstęp PR. Przy czym wyniki nie były istotne statystycznie;
- w wynikach dotyczących skuteczności praktycznej błędnie podano odsetek pacjentów, którzy po 6 miesiącach przyjmowania dulaglutytu osiągnęli poziom HbA1c <7%. Prawidłowa wartość to ok. 52% pacjentów (56/108), których nie utracono z obserwacji;
- 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 DUL z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH, które również są komparatorem dla ocenianej technologii.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- zawężenie populacji docelowej, według wnioskodawcy „wynika z pozycjonowania leku jako technologii alternatywnej dla pozostałych leków z grupy analogów GLP-1, w tym liraglutytu, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT”. W pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r., na którą powołuje się wnioskodawca, warunki ograniczające populację dla liraglutytu są bardziej doprecyzowane, niż we wnioskowanym wskazaniu dla dulaglutytu, to znaczy znajduje się tam zapis dotyczący poziomu HbA1c $\geq 8\%$, który ma być potwierdzony w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy. Wskazanie dla liraglutytu ocenione w przywołanej rekomendacji to 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;
- wyniki badania AWARD-2 wskazują na większą skuteczność dulaglutytu w porównaniu do insuliny glargine w zakresie spadku wartości HbA1c. Średnia wartość HbA1c po 52 tyg. to 7,05%, a po 78 tyg. 7,23%. Jednakże cel terapeutyczny leczenia cukrzycy według PTD 2017 to osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7,0\%$. Co więcej średnia wartość osiągnięta dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 78 tyg. jest wyższa niż wartość osiągnięta dla 52 tyg. okresu obserwacji. Należy zwrócić także 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, według publikacji źródłowej Giorgino 2015, w badaniu zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek FSG w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA, jednak nie podano wartości liczbowych;
- ograniczeniem w przypadku porównania dulaglutytu z liraglutydem jest terapia dodana tylko do metforminy, podczas gdy we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym jest terapia skojarzona z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Niemniej 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych. Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita. Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis, CEA) oraz analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Zastosowano 40-letni horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywności. Wnioskowany produkt leczniczy, tj. dulaglutyd porównano w analizie podstawowej z insuliną izofanową NPH, zaś w analizie wrażliwości z długodziałającymi analogami insuliny (LAA). W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty terapii (tj. koszt zakupu leków oraz koszty igieł, pasków i lancetów) oraz koszty leczenia powikłań cukrzycowych.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w wariantach podstawowym stosowanie DUL w miejsce NPH jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania DUL vs NPH wyniósł:

- przy uwzględnieniu RSS: 68 011 zł/QALY z perspektywy NFZ i 64 974 zł/QALY z perspektywy wspólnej;
- bez uwzględnienia RSS: 77 317 zł/QALY z perspektywy NFZ i 74 279 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR wyznaczonej 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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w wariantach z RSS: [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej;
- w wariantach bez RSS: 343,54 zł z perspektywy NFZ i 347,74 zł z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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

Konkluzje z jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR (zarówno bez, jak i z uwzględnieniem RSS) miało wydłużenie czasu przyjmowania leku z 2 do 5 lat (tj. czasu do intensyfikacji leczenia). 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 wariantach 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 deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują na wyższe koszty i większą skuteczność stosowania DUL w porównaniu z insuliną NPH. Obliczenia z perspektywy NFZ w wariancie nieuwzględniającym RSS z progiem opłacalności na poziomie 130 002 zł wskazują, iż stosowanie DUL jest opłacalne kosztowo z ponad 80% prawdopodobieństwem.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto, na niepewność powyższych oszacowań wpływają następujące czynniki:

- największym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak możliwości weryfikacji przedstawionych wyników, 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 nie budzi zastrzeżeń poprawność struktury samego modelu, lecz brak 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 analizie ekonomicznej 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;
- wątpliwości budzą także przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia (okresu przyjmowania dulaglutynu przed zastąpieniem go insuliną NPH), który wynosi 2 lata, podczas gdy rzeczywisty czas jest nieznan, a zgodnie z analizą weryfikacyjną dla produktu Victoza (liraglutyd) 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. W opinii 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 r. 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 dulaglutynu, tj. po dacie ukazania się publikacji Divino 2014. Wnioskodawca powołał się także na publikację Levin 2014. W ramach tego 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. Dodatkowo w ramach analizy weryfikacyjnej Agencji odnaleziono abstrakt z konferencji ISPOR 2015, w którym przedstawiono wyniki koszt-użyteczność na przykładzie Szwecji, gdzie przyjęto 3-letni czas potrzebny do intensyfikacji insulinoaterapii, zaznaczając, że rzeczywisty czas leczenia DUL jest nieznanym (Raibouaa 2015);

- uwzględniono jedynie koszty wnioskowanej technologii medycznej, komparatora, igieł, pasków, lancetów oraz koszty leczenia powikłań cukrzycowych. Pominięte zostały koszty leczenia następujących działań niepożądanych, które według 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 (leki: Levemir, Lantus, Invokana), a także leku Victoza w podobnym wskazaniu (koszty obrzęku uwzględniono tylko dla Victozy i Levemiru). W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami modelu, nie jest możliwe zweryfikowanie w jaki sposób uwzględnienie powyższych kosztów wpłynie na wyniki końcowe;
- powyższy sposób oszacowań nie jest wystarczający do przedstawienia wiarygodnych wyników, gdyż uwzględnienie jedynie inflacji nie odzwierciedla faktycznej zmiany kosztów. Zwraca uwagę fakt, iż w analizie weryfikacyjnej dotyczącej leku Victoza, 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 analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Największą różnicę można zaobserwować w przypadku porównania kosztów leczenia udaru w kolejnych latach: koszty uwzględnione dla leku Victoza 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%). Zatem także 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 35 kg/m², przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie, tj. koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi.

Populację docelową w wariantach podstawowym oszacowano w oparciu o dane NFZ zamieszczone w analizie weryfikacyjnej Agencji dla insuliny Abasaglar (insulinum glargine). 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 refundacji. Odsetki: chorych z niedostateczną kontrolą glikemii (50,1%), chorych stosujących metforminę i pochodne sulfonylomocznika (20,3%), chorych z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ (29,9%) oraz chorych z BMI ≥ 35 kg/m² (24%) określono zgodnie z badaniem Witek 2012. Na podstawie powyższych danych przyjęto, że liczebność populacji docelowej wynosi ok. 24,8 tys. w I roku oraz ok. 25,2 tys. w II roku refundacji. Liczbę pacjentów, którzy będą stosować analogii analogii GLP-1 oszacowano w oparciu o „doświadczenia rynkowe wnioskodawcy”. Założono stopniowe przejmowanie rynku przez leki z grupy analogów GLP-1 – na poziomie 25% w 2018 r. oraz 50% w 2019 r., co przekłada się odpowiednio na 6 205 i 12 576 pacjentów stosujących dulaglutyd w I i II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantach podstawowym, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) roczne wydatki budżetu NFZ zwiększą się odpowiednio o:

- 38,6 mln zł w wariantach bez RSS oraz [] w wariantach z RSS w I roku refundacji;
- 78,1 mln zł w wariantach bez RSS oraz [] w wariantach z RSS w II roku refundacji.

Analogicznie, roczne wydatki budżetowe z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) zwiększą się odpowiednio o:

- 36,8 mln zł w wariantach bez RSS oraz [] w wariantach z RSS w I roku refundacji;
- 74,6 mln zł w wariantach bez RSS oraz [] w wariantach z RSS w drugim roku refundacji.

Oszczędności dla 1 pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania dulaglutylidu wyniosą 277 zł w każdym roku refundacji. Ponadto, ponieważ instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na koszty ponoszone przez chorych, warianty oszacowań z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS są identyczne.

Wnioski płynące z przeprowadzonej analizy wrażliwości są spójne z wnioskami analizy podstawowej tj. wprowadzenie refundacji dulaglutyd zwiększy roczne wydatki płatnika publicznego. W scenariuszu minimalnym w wariantcie z RSS podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Trulicity spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku. Z kolei w wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem RSS wydatki NFZ w I roku wzrosną o ok. [redacted], a w II roku o ok. [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że przyjęcie alternatywnych wartości dla parametrów wejściowych (tj. odsetka chorych z HbA1c \geq 8%, odsetka chorych z BMI \geq 35 kg/m², udziału insuliny w insulinoterapii, średniej dawki dobowej insuliny oraz zużycia dobowe pasków, igieł i nakłuwaczy) będzie miało niewielki wpływ na otrzymane wyniki. Zmiana kosztów inkrementalnych wynosi ok. \pm 10% w stosunku do założeń podstawowych.

Największą składową wydatków uwzględnionych w analizie wpływu na budżet płatnika stanowią koszty dulaglutyd. Zatem najistotniejszy wpływ na wyniki ma przyjęcie skrajnych wartości oszacowań dotyczących populacji docelowej.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest także uzależniona od następujących aspektów:

- 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 analizy weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Victoza, liczba ta jest kilkakrotnie 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 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);
- w analizie nie przetestowano wariantu, który uwzględniałby refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia, argumentując ten fakt niewielkim wpływem na ostateczne wyniki analizy. Zgodnie z danymi NFZ liczba tych pacjentów wynosi rocznie ok. 600-700 osób. Analizując koszty refundacji ww. preparatów na podstawie komunikatów DGL NFZ można uznać, iż wpływ na wydatki płatnika publicznego w tym zakresie będzie nieznaczny. Jednakże, ponieważ na liście tej obecnie znajdują się metformina i insuliny bazowe, niewykluczone jest, że wnioskowana interwencja również się tam znajdzie. Tym samym 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;

- założenia wnioskodawcy dotyczące wielkości dostaw nie są wystarczające do pokrycia zużycia leku przyjętego w wariantcie maksymalnym analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Trulicity będzie stanowić obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji preparatów biopodobnych dla leków oryginalnych Humira (adalimumab) i MabThera (rytuksymab) po terminie wygaśnięcia ochrony patentowej dla tych preparatów.

Oszacowane przez wnioskodawcę łączne oszczędności w ciągu dwóch lat wyniosą ok. 10,5 mln zł. Jest to kwota wystarczająca na pokrycie łącznych dwuletnich inkrementalnych wydatków płatnika publicznego. Jednakże przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia, ponieważ brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki trafią do refundacji w najbliższym czasie, a termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE jednego z preparatów wymienionych w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy (rytuksymab) upłynął już w 2013 r.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 wytycznych klinicznych odnoszących się do stosowania analogów GLP-1 (do grupy tej należy dulaglutyd), jako możliwej farmakoterapii we wnioskowanym wskazaniu, w tym także rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2017 r.

Najnowsze wytyczne kliniczne zalecają podobne zasady leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie nefarmakologiczne polegające na redukcji masy ciała i zwiększeniu aktywności fizycznej. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, na każdym etapie jej leczenia, jest metformina. Produkt 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 liraglutylu. Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) 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.

Dodatkowo odnaleziono rekomendację kliniczną Prescrire 2016 odnoszącą się bezpośrednio do dulaglutynu. Według ww. rekomendacji 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 uzyskanie większej ilości danych dotyczących potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym. W rekomendacji dulaglutyd został określony jako „nic nowego”.

Szczegółowe rekomendacje zagraniczne dotyczące stosowania analogu GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 są następujące:

- American Diabetes Association (ADA) 2017 – USA:
 - terapia dwulekowa: schemat leczenia metformina + 1 inny lek, w tym agonista receptora GLP-1;
 - terapia trójlekowa: schemat leczenia metformina + 2 inne leki, w tym agonista receptora GLP-1.

W wytycznych ADA 2017 zastrzeżono, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (inhibitorów 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. 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.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017 – Wielka Brytania:
 - Na III etapie leczenia (druga intensyfikacja leczenia) terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nie insulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:
 - metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika;
 - metformina + pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika.

Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia analogu GPL-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 GPL-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 GPL-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 miesięcy uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:

- redukcja HbA1c o min. 1 p.p.;
- redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.

Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i analogi GPL-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.

- American Association of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology (AACE/ACE) 2017 – USA:
 - 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 sulfonylomocznika/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 sulfonylomocznika/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 sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność).
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2016 – Australia:
 - II linia: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii (jeśli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). Sulfonylomocznik jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonylomocznik 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:
 - pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny;
 - pacjent przyjmuje agonistę receptora GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną 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. basal-plus).

- Australian Diabetes Society (ADS) 2016 – Australia:
 - III 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.
 - IV linia terapii:
 - pacjent na terapii trójlekowej: zamiana ≥ 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny;
 - pacjent przyjmuje GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną 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. basal-plus).
- Prescrire 2015 – Francja:
 - analogi GLP-1 wymieniane są jako możliwa terapia skojarzona z metforminą w przypadku nieosiągnięcia docelowego poziomu glikemii we wcześniejszym leczeniu.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014 – Szkocja:
 - etap III: terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/pochodne sulfonylomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo także leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd).
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014 – Niemcy:
 - Jako terapię trzeciego rzutu zaleca się włączyć agonistę GLP-1 lub insulinoterapię. 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.
- Canadian Diabetes Association (CJD) 2013 – Kanada:
 - 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 pochodne sulfonylomocznika. Jeśli pochodne sulfonylomocznika są przeciwwskazane lub są nietolerowane, można zastosować: inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulinę, akarbozę, glitazon;
 - III linia leczenia: należy rozważyć terapię potrójną lub dodanie insuliny. Można dołączyć jeden z następujących leków: poch. sulfonylomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulina, akarboza, glitazon;
 - IV linia leczenia:
 - 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.

- International Diabetes Federation (IDF) 2012 – międzynarodowe:
 - terapia III linii: należy wybrać jeden ze schematów:
 - 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.

Najważniejsze zalecenia wynikające z rekomendacji Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2017 są następujące:

- metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2 (oprócz przypadków gdy jest źle tolerowana lub przeciwwskazana);
- 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;
- 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 metforminy efekt ten wykazano dla niektórych leków z grupy GLP-1 i jednego leku z grupy SGLT-2.

Ponadto zgodnie z zaleceniami PTD 2017 oceniana technologia może być stosowana w leczeniu cukrzycy 2 typu:

- etap II (terapia doustna skojarzona):
 - IIa - modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa, na bazie metforminy, w tym metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1);
 - IIb - modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy, do której należy dołączyć leki o różnych mechanizmach działania, w tym agonista receptora GLP-1;
- brak skutecznego wyrównania metabolicznego u pacjenta stosującego metforminę w skojarzeniu z insulinoterapią jest wskazaniem do uzupełnienia schematu leczenia o jeden z wybranych leków, w tym lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 9 rekomendacji dla produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) – wszystkie pozytywne:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 – Szkocja:
 - wskazanie: 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;
 - uzasadnienie: 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 insulin u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo leczenia dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi;
 - uwagi: 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.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016 – Kanada:
 - wskazanie:
 - 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;
 - uzasadnienie: badania potwierdzają wyższą skuteczność dulaglutynu 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 dulaglutyn jest technologią kosztowo-nieefektywną;
 - uwagi: 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 koszty leczenia dulaglutynem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą;
 - leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w celu poprawy kontroli glikemii, pod warunkiem że koszty leczenia dulaglutynem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem.
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016 – Walia:
 - wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii;
 - uzasadnienie: brak danych;
 - uwagi: 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.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2016 – Hiszpania:
 - wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii;
 - uzasadnienie: nie przedstawiono;
 - uwagi: rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity wyłącznie w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m².
- Ministerstwo Zdrowia (MZ) 2016 – Słowacja:
 - wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii;
 - uzasadnienie: nie przedstawiono;
 - uwagi: rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i sulfonylomocznikiem, gdy półrocza 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.

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 – Francja:
 - wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii;
 - uzasadnienie: Trulicity nie wykazuje wyższej efektywności klinicznej w porównaniu do innych leków obniżających poziom glukozy;
 - uwagi: 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.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG G-BA) 2015 – Niemcy:
 - wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii;
 - uzasadnienie: nie przedstawiono;
 - uwagi: 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.
- Zorginstituut Nederland (ZN) 2015 – Holandia:
 - wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii;
 - uzasadnienie: nie przedstawiono;
 - uwagi: rekomendacja pozytywna dla finansowania Trulicity tylko w przypadku pacjentów z cukrzycą typu drugiego i BMI ≥ 35 kg/m², u których terapia metforminą i pochodną sulfonylomocznika w maksymalnych dawkach jest nieskuteczna i nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii, zamiast terapii insuliną.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015 – Szwecja:
 - wskazanie: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii;
 - uzasadnienie: 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;
 - uwagi: 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trulicity jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB wnioskowany lek jest refundowany na Węgrzech (70%), w Grecji (90%), w Portugalii (90%) oraz na Słowacji (100%). Według informacji przekazanej przez wnioskodawcę instrumenty podziału ryzyka są stosowane w 2 spośród 31 wskazanych państw (Portugalia, Węgry).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.06.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.506.2017.2.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod 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 \geq 35 kg/m², na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku TRULICITY (dulaglutyd) kod 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 \geq 35 kg/m².

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku TRULICITY (dulaglutyd) kod 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 \geq 35 kg/m².
2. 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 \geq 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4250.11.2017; data ukończenia: 31.08.2017 r.