



Rekomendacja nr 119/2021

z dnia 15 października 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trulicity
(dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu
leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących
lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym
lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną
cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim
ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona
choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów
objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub
retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników
ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn,
 ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze,
palenie tytoniu**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu zgodnym z poniższym:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu,

i wydawania w aptece

pod warunkiem

oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.



Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu i widzi konieczność doprecyzowania i ujednoczenia wskazań dla wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej oraz konieczność [REDAKTOWANE] i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity budżet na refundację ocenianej technologii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. produkt leczniczy Trulicity w dawkach 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg jest refundowany w zakresie wskazań „Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu”. Wniosek dotyczy rozszerzenia obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity o następujące grupy chorych: po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²; po niepowodzeniu leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m². Wskazanie wnioskowane znosi także warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² oraz zastępuje warunek poziomu HbA1c $\geq 8\%$ wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2.

Negatywnie należy się odnieść do brzmienia wnioskowanego wskazania, w którym w porównaniu z obecnie obowiązującym wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Trulicity m.in. zrezygnowano z odniesienia do poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i w jego miejsce zamieszczono nieprecyzyjny zapis o „niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy”. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii takie rozwiązanie może prowadzić do niewłaściwej interpretacji wskazania refundacyjnego, a w efekcie do niestosowania refundacji u części pacjentów spełniających warunki lub włączania pacjentów niezależnie od poziomu HbA1c. Dodatkowo Rada Przejrzystości w swoim stanowisku podkreśliła potrzebę ujednoczenia wskazań refundacyjnych wszystkich analogów GLP-1 znajdujących się w jednej grupie limitowej.

Jednocześnie pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono jedno badanie kliniczne z randomizacją (RCT) częściowo obejmujące populację zgodną z wnioskowaną – REWIND. Jest to badanie, w którym porównywano stosowanie dulaglutylu w dawce 1,5 mg/tydzień (DUL) względem placebo (PLC). Badanie REWIND wykazało wyższość terapii DUL względem PLC po 5,4 latach obserwacji w zakresie liczby udarów mózgu ogółem, liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem, liczby złożonych zdarzeń mikronaczyniowych w nerce, a także dla złożonego punktu końcowego MACE, na który składało się wystąpienie:

zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Rozpatrzono wyniki analizy ekonomicznej, w której stosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce leczenia standardowego jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania DUL vs PLC [REDAKTOWANE].

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trulicity spowoduje [REDAKTOWANE].

Natomiast należy podnieść, że oszacowanie potencjalnej wielkości sprzedanych opakowań nie przystaje do potrzeby zdrowotnej w populacji, która jest wielokrotnie wyższa niż prognozowana w analizach wnioskodawcy. Eksperci kliniczni wskazują, że liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Trulicity po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 20-50 tys. chorych. Oszacowania te są [REDAKTOWANE] od oszacowań wnioskodawcy.

Z tego względu wynik oszacowań wnioskodawcy jest obciążony znaczną niepewnością, a z ewentualną refundacją powinno wiązać się z [REDAKTOWANE] i wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowite koszty refundacji ocenianej technologii lekowej.

Wytyczne kliniczne pozytywnie odnoszą się do stosowania terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób.

W wytycznych refundacyjnych wskazuje się na skuteczność dulaglutytu. W większości obejmują one stosowanie dulaglutytu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, a jedynie IQWiG G-BA 2019 zaleca dulaglutyd także w monoterapii. Rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutytu od zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyd jest technologią kosztowo-nieefektywną.

Ewentualne rozszerzenie obowiązującego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity byłoby zasadne we wskazaniu o brzmieniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę. Warunkiem powyższego jest jednak [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczyłby całkowity budżet płatnika na refundację ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219161, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219130, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697638, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697645. proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności [redacted], produkt dostępny w aptece wydawany na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach [redacted]

Problem zdrowotny

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

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż. Roczną zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Wiek zachorowania wynosi na ogół >30 r.ż. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., a powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób, natomiast w populacji >75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. Około 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe. Wymaga zastosowania leczenia nefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę i aktywność fizyczną. Stosowana jest także farmakoterapia. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji.

Podczas leczenia dąży się do uzyskania wartości docelowych w zakresie glikemii (HbA1c \leq 7%), masy ciała, ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <140 mmHg, rozkurczowe <90 mmHg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL <70 mg/dl).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD 2021, leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycy jest monoterapia metforminą, a w przypadku jej nieskuteczności zaleca się dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ . Po nieskuteczności leczenia dwoma lekami antyglukemizującymi, zalecana jest terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ). Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Trulicity we wnioskowanym wskazaniu w części dotyczącej kontroli glikemii wskazał leczenie oparte na insulinoterapii, zaś w części

dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych placebo (standardowe leczenie cukrzycy). Dodatkowymi wskazanymi komparatorami były semaglutyd i inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna), jednak zostały przez Wnioskodawcę uwzględnione jedynie w analizie klinicznej.

Stosowanie insulinoterapii, semaglutydu lub inhibitorów SGLT-2 można uznać za właściwe alternatywne technologie medyczne dla produktu leczniczego Trulicity we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dulaglutyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Cząsteczka składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutytu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37).

Dulaglutyd wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku zwiększonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenylozomonofosforanu (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.

Produkt leczniczy Trulicity został zarejestrowany do wykorzystania w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań; w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wnioskowane wskazanie leku Trulicity jest węższe niż wskazanie rejestracyjne, a zarazem poszerza obecne wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Trulicity o następujące grupy chorych:

- po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²;
- po niepowodzeniu leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m².

Wskazanie wnioskowane znosi także warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² oraz zastępuje warunek określonego poziomu HbA1c $\geq 8\%$ wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2.

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.

W analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) REWIND, które częściowo obejmowało populację zgodną z wnioskowaną, tj. pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badanie nie było zaślepienie. Interwencją było stosowanie dulaglutynu w dawce 1,5 mg/tydzień (DUL, n = 4949), zaś komparatorem placebo (PLC, n = 4952). Insulinę stosowało 24,2% uczestników badania, metforminę 81,0%, a glibenklamid lub inne pochodne sulfonilomocznika 57,0%. Jeden albo dwa doustne leki przeciwcukrzycowe przyjmowało odpowiednio 49,8% i 39,3% uczestników badania. 6,1% uczestników badania nie przyjmowało leku swoistego dla cukrzycy. Chorobę układu sercowo-naczyniowego przed włączeniem do badania odnotowano u 31,4% wszystkich uczestników, a białkomocz u 35,3%. Brak jest informacji na temat jaki odsetek pacjentów biorących udział w badaniu spełnia łącznie wskazania złożonego wniosku. Pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Minimalny okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy, a średni to 5,4 lat.

W pozostałych przedstawionych w analizie wnioskodawcy RCT pacjenci z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczani (AWARD-9 i AWARD-11) lub uczestnictwo pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w RCT nie zostało potwierdzone (AWARD-2). Warto wskazać, że zgodnie z treścią złożonego wniosku jako „bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe” rozumiane jest wystąpienie co najmniej jednego z trzech wymienionych stanów: „1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”. W przedstawionej sytuacji niezasadnym byłoby przyjęcie BMI jako kryterium wystarczającego dla stwierdzenia obecności „bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego” w zakresie zdefiniowanym przez wnioskowane kryteria refundacyjne. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawiania wyników tych badań.

Skuteczność

Badanie REWIND

Wystąpienie złożonego punktu końcowego MACE odnotowano w horyzoncie czasowym 5,4 lat w populacji ogólnej u 12,0% osób w ramieniu DUL oraz 13,4% w ramieniu PLC. Iloraz szans wyniósł OR 0,88 (95%CI: 0,78; 0,99; p = 0,0384), a różnica była istotna statystycznie. Analiza dla subpopulacji z CVD w historii oraz bez CVD w historii wykazała brak istotności statystycznej.

W horyzoncie czasowym 5,4 lat w populacji ogólnej badania nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udar mózgu zakończony zgonem.

Wyniki istotne statystycznie w horyzoncie czasowym 5,4 lat w populacji ogólnej odnotowano dla: udarów mózgu ogółem, udarów mózgu niezakończonych zgonem (udary mózgu zakończone zgonem nie uzyskały istotności statystycznej), złożonych zdarzeń mikronaczyniowych w oku lub nerce oraz w samej nerce (lecz nie w samym oku).

Bezpieczeństwo

Badanie RCT REWIND

W horyzoncie czasowym 5,4 lat w populacji ogólnej badania zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL względem PLC w zakresie częstości występowania reakcji immunologicznych (OR 0,40; 95%CI: 0,18; 0,91; p = 0,0284). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: przerwanie leczenia, ostre zapalenie trzustki, rak dowolnego typu, rak rdzeniasty

tarczycy lub przerost komórek C, rak tarczycy, rak trzustki, poważne zaburzenia czynności wątroby, poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych, poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe, częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego, ciężka hipoglikemia.

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie klinicznej Wnioskodawcy przytoczono następujące dane z EudraVigilance: zgodnie z danymi z dnia 12 czerwca 2021 roku odnotowano ogółem 9145 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Trulicity. 40,3% zdarzeń wystąpiło u pacjentów w wieku 18-64 lata, 26,0% u pacjentów w przedziale wiekowym 65-85 lat, 1,1% u pacjentów powyżej 85 roku życia. Dla pozostałych pacjentów nie określono wieku. Zgłaszane zdarzenia dotyczyły zaburzeń krwi i układu limfatycznego, zaburzeń pracy serca, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń wątroby, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i zakażeń, zranień, zatruc i powikłań proceduralnych, zaburzeń słuchu i błędnika, zaburzeń wzroku, nieprawidłowych wyników badań, zaburzeń endokrynologicznych, zaburzeń układu odpornościowego, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń naczyń krwionośnych.

Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń analizy klinicznej należą:

- W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami, które dotyczyłyby populacji z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, czyli populacji zgodnej ze złożonym wnioskiem.
- Populacja w badaniu REWIND obejmowała szerszą grupę pacjentów niż wnioskowana. Do badania REWIND włączano pacjentów powyżej 50. roku życia z cukrzycą typu 2 oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia lekami przeciwiglikemicznymi lub pacjentów stosujących przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy z lub bez insuliny bazalnej. Wśród włączonych do badania pacjentów 49,8% przyjmowało jeden doustny lek przeciwiglikemiczny, a 39,3% przyjmowało dwa doustne leki przeciwiglikemiczne. Insulinę stosowało 24,2% pacjentów. Kryteria włączenia nie ograniczały pacjentów pod kątem BMI, a średnia wartość początkowa tego parametru wynosiła 32,3 kg/m². Mediana początkowej wartości poziomu HbA1c u pacjentów w obu grupach wynosiła 7,2%.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 (wrażonej 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 wynosi 155 514 zł/QALY.

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.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w ramach której stosowanie produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd, DUL) odniesiono do stosowania standardowego leczenia (placebo, PLC), we wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, za który przyjęto 40 lat. Czas leczenia DUL przyjęto na 5 lat, po których u wszystkich pacjentów następuje zmiana leczenia i przejście na długodziałające analogi insuliny. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

Uwzględniono koszty: dulaglutylu (dawka: 1,5 mg/tydzień), leków stosowanych w ramach leczenia standardowego, leczenia powikłań oraz innego postępowania medycznego.

Skuteczność kliniczną DUL oparto o wyniki badania REWIND, którego celem była ocena czy DUL jako leczenie uzupełniające (ang. *add-on*) prowadzi do ograniczenia występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz innych poważnych zdarzeń niepożądanych u osób z cukrzycą typu 2 względem PLC.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce leczenia standardowego jest z perspektywy płatnika publicznego [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania dulaglutyd vs placebo z perspektywy płatnika publicznego wyniósł [redacted]. Z perspektywy wspólnej, ICUR oszacowano [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej 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 [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność wniosków analizy podstawowej – wyniki [redacted]. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że z perspektywy NFZ prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności [redacted]

Ograniczenia

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą,

z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn albo ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Pozostałe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 2021 r. poz. 523, 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 ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie randomizowane dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem tj. insuliną glargine po niepowodzeniu stosowania dwóch OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wskazano natomiast czy populacja ta obejmowała pacjentów z populacji, której dotyczy wnioski refundacyjny, tj. pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu dla omawianej technologii zgodna z art. 13 wynosi względem:

- | | |
|--|-----------|
| • Insuliny bez kosztu kontroli glukozy | 29,59 zł |
| • Insulina wraz z kosztem kontroli glukozy | 60,53 zł |
| • Invokana, tabl. powl., 100 mg | 74,84 zł |
| • Forxiga, tabl. powl., 10 mg | 71,82 zł |
| • Jardiance, tabl. powl., 10 mg | 73,49 zł |
| • Ozempic roztw. do wstrz., 0,25, 0,5 mg oraz 1 mg | 161,46 zł |

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że technologia wnioskowana

. W scenariuszu nowym założono, że

Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o

. Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trulicity spowoduje

. W perspektywie wspólnej

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest

Eksperti kliniczni wskazują, że liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Trulicity po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 20-50 tys. chorych. Oszacowania te są [redacted] od oszacowań wnioskodawcy.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do 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 analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował [redacted]

[redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 12 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2. Rekomendacje polskie (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2020), podobnie jak rekomendacje zagraniczne, są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Podstawą poprawy stanu zdrowia jest postępowanie nefarmakologiczne – redukcja masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 jest metformina. Wszystkie rekomendacje wskazują, że wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych odnosi się do możliwości zastosowania agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów. Według PTD agoniści receptora GLP-1 preferowani są już na początkowym etapie leczenia przy nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania, u osób z nasiloną otyłością. SIGN zaleca GLP-1 u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg/m² w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub oba) jako terapia trzeciego lub czwartego rzutu, gdy nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii za pomocą tych leków.

Odnalezione wytyczne kliniczne odnoszą się również do miejsca terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób. PTD zaleca wczesną terapię skojarzoną metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 u każdego pacjenta powyżej celu terapeutycznego lub schorzeniami towarzyszącymi: miażdżycową

chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową. Według ADA/EASD decyzja o leczeniu za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 w celu redukcji wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, śmierci z powodów sercowo-naczyniowych lub nasilenia przewlekłej choroby nerek powinna być rozważana niezależnie od początkowej wartości HbA1c lub indywidualnej docelowej wartości HbA1c. Wytyczne ADA/EASD wskazują, że u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, w terapii skojarzonej z metforminą preferowane są leki z grupy agonistów receptora GLP-1. Dodatkowo ADA/EASD zaleca w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego stosowanie agonistów receptora GLP-1 także u chorych bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, przy obecności wskaźników wysokiego ryzyka. Wytyczne ESC/EASD zalecają stosowanie agonistów receptora GLP-1, w tym dulaglutytu, u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych bardzo wysokim/wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV oraz u chorych z niewydolnością serca. Także wytyczne SIGN z 2017 r. wskazują, że u osób z rozpoznaną chorobą układu krążenia, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (obecnie liraglutyd), które mają udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe.

Wytyczne amerykańskie (ADA) z 2021 preferują m.in. agonistę receptora GLP-1 w terapii skojarzonej u pacjentów ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca. Także zalecenia AACE/ACE z 2020 r. wskazują, iż u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 jako alternatywę dla metforminy.

Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia w terapii dwu- (PTD, SIGN, AACE/ACE) i trójlekowej (PTD, AACE/ACE) oraz insulinoterapii prostej i złożonej (PTD, AACE/ACE 2020, ADS 2020, SIGN 2017). Terapię agonistą receptora GLP-1 należy także rozważyć jako alternatywę dla insuliny u osób, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy było niewystarczające (SIGN 2017). Również wytyczne ADA 2021 wskazują, że zamiast insuliny preferowane jest zastosowanie agonisty GLP-1.

Jedynie zalecenia WHO 2020 nie odnoszą się do stosowania agonistów receptora GLP-1 w terapii cukrzycy. W zaleceniach zamieszczono jedynie informację, iż w przypadku potrzeby dalszego postępowania leczniczego, zalecana jest konsultacja specjalistyczna.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 10 rekomendacji pozytywnych: Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2016, Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) 2016, Haute Autorité de Santé (HAS) 2021, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019, Zorginstituut Nederland (ZN) 2015, PHARMAC 2021, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015. Głównymi argumentami za finansowaniem dulaglutytu jest jego wyższa skuteczność w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 (SMC 2016), długodziałających analogów insuliny (SMC 2016), w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (CADTH 2016). Podano także, że jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd (TLV 2016).

Większość rekomendacji refundacyjnych dotyczy wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmuje stosowanie dulaglutytu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym. Jedynie IQWiG G-BA (2019) zaleca dulaglutyd także w monoterapii.

Trzy z rekomendacji odnoszą się do stosowania dulaglutytu u pacjentów z określonym BMI: AEMPS 2016 (u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m²), HAS 2021 (u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub jeśli zagrożony jest przyrost masy ciała po insulinie) i ZN 2015 (u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m²).

Rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutynu od zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyn jest technologią kosztowo-nieefektywną.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trulicity jest finansowany w

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26 lipca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1393.2021.5.JDZ, PLR.4500.1394.2021.5.JDZ, PLR.4500.1395.2021.5.JDZ, PLR.4500.1396.2021.5.JDZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219161, Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219130, Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697638, Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697645, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 11 października 2021 roku w sprawie oceny leku Trulicity (dulaglutidum) we wskazaniu dot. cukrzyca typu 2.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 11 października 2021 roku w sprawie oceny leku Trulicity (dulaglutidum) we wskazaniu dot. cukrzyca typu 2.
2. Raport nr OT.4230.17.2021 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyn) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna” z 29 września 2021 r.