



Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych  
pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim  
ryzykiem sercowo-naczyniowym

Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.9.2024.13.DR

Warszawa, 2024

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

## I. Uwaga do całości analiz

„1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 3. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej (AE) oraz analizie wpływu na budżet (AWB) postępowano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku raportem refundacyjnym dot. wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-kwiecień 2024 r. Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępny był raport refundacyjny za styczeń - maj 2024 r.

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) Wnioskodawcy postępowano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (uwzględnione zostało Rozporządzenie MZ z dnia 08.01.2021 r., a dostępne było Rozporządzenie MZ z dnia 24.10.2023 r.).”

### Odpowiedź:

Analiza wpływu na budżet została zaktualizowana o raporty refundacyjne za okres styczeń-maj oraz styczeń-czerwiec. W analizie raporty te służyły do oszacowania populacji, co również zostało zaktualizowane (rozdział 2.1.3 BIA dotyczący populacji). Zaktualizowano również wyniki analiz nowego scenariusza wraz z analizą wrażliwości w oparciu o nową populację.

W analizie ekonomicznej koszty leków przeciwcukrzycowych oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 17 czerwca 2024 r., obowiązującego od 1 lipca 2024 r. Koszty te obliczono jako średnią ważoną udziałem poszczególnych opakowań, wyznaczoną na podstawie liczby sprzedanych opakowań, zgodnie z danymi z raportu refundacyjnego za okres styczeń-kwiecień 2024 r (por. rozdz. 2.4.1 AE). Aktualizacja tych udziałów na podstawie nowszego raportu refundacyjnego (styczeń-czerwiec 2024 r.) spowodowałaby jedynie nieznaczące zmiany kosztów, które nie wpłynęłyby istotnie na ostateczne wyniki i wnioski płynące z analizy. Z uwagi na minimalny wpływ na wyniki zdecydowano o nieaktualizowaniu danych z raportów refundacyjnych w analizie ekonomicznej.

Analiza Problemu Decyzyjnego została zaktualizowana (Rozdział 3.3 APD) o wymienione powyżej Rozporządzenie MZ z dnia 24.10.2023 r.

## II. Uwaga w ramach analizy klinicznej (AKL)

1. „Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wskaźniki epidemiologiczne, w tym chorobowość i zapadalność dla populacji polskiej podano ogólnie dla cukrzycy, co nie odpowiada stanowi klinicznemu wskazanemu we wniosku, gdzie wnioskowana populacja to pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,0\%$  do  $< 7,5\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.”

### Odpowiedź:

W zaktualizowanej analizie problemu decyzyjnego dodano nowy rozdział 2.5.1, który koncentruje się na pacjentach z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, oraz z poziomem HbA1c w zakresie od 7,0% do poniżej 7,5%. Populacja ta charakteryzuje się również otyłością, definiowaną jako BMI wynoszące 30 kg/m<sup>2</sup> lub więcej, oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W rozdziale tym szczegółowo opisano grupę pacjentów, do której odnosi się wniosek, oraz przeprowadzono oszacowanie ich liczebności. Dodatkowe informacje na ten temat można znaleźć w dokumencie analizy wpływu na budżet w rozdziale 2.1.2

2. „Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W APD Wnioskodawcy nie przedstawiono dokładnego sposobu i poziomu finansowania przyjętego komparatora. Nie przedstawiono charakterystyki technologii opcjonalnych innych niż insulina glargine. Nie opisano doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonylomocznika i inhibitorów DPP-4), które mogą być stosowane przez pacjentów w populacji docelowej.”

### Odpowiedź:

Zarówno pochodne sulfonylomocznika jak i inhibitory DPP-4 nie stanowią komparatora dla leku Trulicity.

Inhibitory DPP-4 są obecnie refundowane przez płatnika publicznego w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c wynosi  $>7\%$  (przez co najmniej 3 miesiące) oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - tj u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

- jako dodatek oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii, lub u pacjentów już leczonych sytagliptyną w skojarzeniu z metforminą;
- w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) (np. tiazolidinedionem) oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR $\gamma$ ;
- stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii [ChPL Sitagliptin].

Inhibitory DPP-4 są objęte refundacją w znacznie szerszej populacji niż wnioskowana. Mogą być one stosowane już jako drugi po MET doustny lek hipoglikemizujący, tj. na wcześniejszym etapie leczenia niż Trulicity.

Dodatkowo kryteria refundacyjne inhibitorów DPP-4 nie są ograniczone przez BMI oraz ryzyko sercowo-naczyniowe, podczas gdy refundacja dulaglutylu jest zawężona do pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków hipoglikemizujących, z otyłością ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W kontekście wpływu na układ sercowo naczyniowy należy także wskazać, że dulaglutyd wykazuje korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, co czyni go bardziej odpowiednim dla pacjentów z takim ryzykiem, podczas gdy inhibitory DPP-4 nie mają wystarczających dowodów na podobny efekt. W badaniu TECOS Sitagliptyna wykazuje skuteczność porównywalną z placebo w kontekście głównych punktów końcowych dotyczących wyników sercowo-naczyniowych.

Pochodne sulfonilomocznika nie zostały uwzględnione jako komparator w ocenianym wskazaniu. Leki z tej grupy nie powinny być stosowane u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy charakteryzują się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdyż ich przyjmowanie zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar. Ponadto, pochodne sulfonilomocznika mogą powodować hipoglikemię, co stanowi dodatkowe obciążenie dla układu sercowo-naczyniowego. W związku z tym, pochodne sulfonilomocznika nie są rekomendowane dla tej grupy pacjentów, dla których większy nacisk kładzie się na minimalizowanie ryzyka sercowo-naczyniowego i unikanie dodatkowych zagrożeń zdrowotnych(PTD 2023).

W kontekście rozważania o zasadności wyboru komparatorów szczególnie istotna jest także droga podania leku. W nawiązaniu do dokumentu Analizy Problemu Decyzyjnego pragniemy podkreślić, iż zarówno pochodne sulfonilomocznika, jak i inhibitory DPP-4, będące lekami doustnymi, nie stanowią odpowiedniego komparatora dla dulaglutylu. Wnioskowane kryteria refundacyjne dla dulaglutylu odnoszą się do pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

leków hipoglikemizujących. W rzeczywistej praktyce klinicznej terapia cukrzycy typu 2 rozpoczyna się od leków doustnych. Dopiero w razie potrzeby intensyfikacji terapii rozważa się wprowadzenie iniekcji w postaci analogu GLP-1 lub insulinoterapii. Badania takie jak Diabetologia online oraz Ng 2015 pokazują, że około 73% pacjentów w Polsce obawia się rozpoczęcia insulinoterapii. Dlatego biorąc pod uwagę preferencje pacjentów, zasadne jest stosowanie terapii doustnych przed lekami w formie iniekcji. W praktyce oznacza to, że pacjent, który nie odniósł sukcesu podczas terapii skojarzonej z dwoma lekami doustnymi, najpierw skorzysta z inhibitora SGLT-2, aby opóźnić stosowanie iniekcji, a dopiero w kolejnym kroku, w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia, rozważy rzadsze iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub codzienną insulinoterapię. Przemawia za tym także znaczna różnica w poziomie miesięcznego kosztu terapii pomiędzy analizowanymi substancjami.

3. „Przeгляд, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następujących kryteriów: zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przyjęte kryteria włączenia dla populacji docelowej w przeprowadzonych przeglądach systematycznych badań pierwotnych tj.: „pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym”; „pacjenci z cukrzycą typu 2” i „pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”; definiują populację szerszej niż wskazana we wniosku refundacyjnym populacja docelowa.”

#### **Odpowiedź:**

Przeprowadzona w raporcie analiza kliniczna miała na celu przedstawienie dwóch głównych wątków istotnych w leczeniu cukrzycy we wnioskowanej populacji:

- skuteczność leczenia cukrzycy w ramach kontroli glikemii,
- wpływ na prewencję chorób układu sercowo-naczyniowego.

Kryteria włączenia w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych dotyczącym kontroli glikemii obejmowały „pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 leków hipoglikemizujących”. W raporcie, wskutek błędu redakcyjnego, umieszczono kryteria brzmiące: „pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym”.

W ramach pierwszego wątku, do przeglądu włączono badania AWARD2 w populacji pacjentów po niepowodzeniu dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD) oraz AWARD9 w populacji pacjentów stosujących OAD + insulinę bazową. Pomimo faktu, że populacja pacjentów w tych badaniach nie była ograniczona do populacji z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, to badania te dobrze reprezentowały wnioskowaną populację w obrębie wcześniejszego leczenia. Zdecydowano więc o włączeniu ich do AKL, w celu pokazania szerszego kontekstu klinicznego skuteczności i bezpieczeństwa leku Trulicity w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 w ramach dostępnych dowodów naukowych o najwyższej jakości tj. badań RCT wykazując istotną statystycznie przewagę Trulicity nad insuliną w zakresie punktów końcowych istotnych w terapii cukrzycy. Dodatkowo włączono

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

również badanie AWARD11, którego celem było pokazanie skuteczności wyższych dawek dulaglutynu przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Innym kluczowym aspektem leczenia cukrzycy, szczególnie biorąc pod uwagę, że refundacja analogów GLP-1 jest ograniczona do pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym, jest prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego, w ramach którego dla wnioskowanej interwencji zidentyfikowano badanie REWIND. Badanie REWIND skupiało się na populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i obejmowało nieco szerszą populację niż objęta niniejszym wnioskiem. W związku z tym w ramach dostępnych dowodów naukowych w AKL przedstawiono również wyniki badań AWARD2 i AWARD9 obejmujące subpopulacje zbliżone do wnioskowanej pod względem stosowanych wcześniej terapii (po niepowodzeniu dwóch leków hipoglikemizujących). Tym samym w AKL na podstawie badań AWARD wykazano skuteczność Trulicity w zakresie m. in. kontroli glikemii, jak i dzięki badaniu REWIND odniesiono się do skuteczności leku w prewencji pierwotnej i wtórnej ryzyka sercowo-naczyniowego. Holistyczne spojrzenie na wyniki przedstawione w AKL pozwala na jednoznaczne wnioskowanie o zasadności zastosowania Trulicity we wnioskowanej populacji.

4. „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następujących kryteriów: zgodności kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. (§4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych badań pierwotnych błędnie zdefiniowano interwencję tj.: „dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg”; „dulaglutyd w dawce 1,5 mg”; „dulaglutyd”. Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskowana interwencja to dulaglutyd: 0,75 mg lub 1,5 mg lub 3 mg lub 4,5 mg (dawkowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trulicity).”

#### **Odpowiedź:**

W przeglądzie systematycznym dotyczącym kontroli glikemii zastosowano dwa oddzielne zestawy kryteriów włączenia. Pierwszy z nich miał na celu wyselekcjonowanie badań obejmujących porównanie dulaglutynu w dawce 0,75 mg lub 1,5 mg z głównym komparatorem, jakim była terapia z insuliną bazową (por. rozdz. 2.2.1.3 AKL). Drugi zestaw kryteriów umożliwiał identyfikację badań, które analizowały skuteczność i bezpieczeństwo dawek 3,0 oraz 4,5 mg w porównaniu do dawki 1,5 mg (por. rozdz. 2.2.1.5 AKL). Analiza skuteczności dla dawki 1,5 mg wykazała istotną statystycznie przewagę nad refundowanymi komparatorami, a jednocześnie dawki 3,0 mg i 4,5 mg wykazały wyższą skuteczność nad dawką 1,5 mg przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa w ramach kontroli glikemii.

Warto również zauważyć, że w przypadku przeglądu systematycznego dotyczącego prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego nie ograniczono przeglądu pod kątem dawki interwencji (por. rozdz. 3.2.1.3 AKL) i nie zidentyfikowano innych badań dla dulaglutynu poza badaniem REWIND, w którym stosowano interwencję w dawce 1,5 mg, tj dawkę wiodącą leku.

W związku z powyższym, przeprowadzona analiza objęła wszystkie dawki dulaglutynu uwzględnione we wniosku refundacyjnym, zarówno w przypadku kontroli glikemii jak i prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

5. „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 nie zawiera, porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnym (§4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonych przeglądów systematycznych badań pierwotnych nie uwzględniono jako komparatora finansowanych w ocenianym wskazaniu i zalecanych przez wytyczne kliniczne<sup>2</sup> doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonylomocznika i inhibitorów DPP-4).”

**Odpowiedź:**

Odpowiedź na tą uwagę udzielono w II rozdziale, w 2 punkcie niniejszego dokumentu.

6.” Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: W świetle danych prezentowanych na portalu [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>3</sup> w ramach AKL w sposób skrótowy opisano kryteria włączenia, kryteria wykluczenia i parametry podlegające ocenie w badaniach AWARD-2, AWARD-9, AWARD-11 oraz REWIND”

**Odpowiedź:**

W rozdz. 24 AKL uzupełniono informacje dotyczące kryteriów włączenia, kryteriów wykluczenia oraz parametrów podlegających ocenie w badaniach AWARD-2, AWARD-9, AWARD-11 oraz REWIND.



### III. Uwaga w ramach analizy ekonomicznej

1."Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonej analizie użyteczności kosztów parametry kliniczne zaczerpnięto z badania REWIND, w którym jak komparator przyjęto placebo. Brak aktywnego leczenia nie stanowi komparatora we wnioskowanej populacji pacjentów. Dodatkowo w ramach kosztów interwencji należy uwzględnić zmiany w wysokości limitu finansowania w grupie limitowej „252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1” oraz wydawanie leków bezpłatne dla seniorów 65+ (uwaga dotyczy również szacunków przedstawionych w analizie wpływu na budżet).”

#### Odpowiedź:

W badaniu REWIND porównywano dodanie dulaglutylu w dawce 1,5 mg z ramieniem standardowej opieki w leczeniu cukrzycy. Blisko 90% włączonych pacjentów stosowało inne leki przeciwcukrzycowe. Pacjenci w grupie kontrolnej nie byli zatem pozbawieni aktywnego leczenia. Użyte w analizie sformułowanie „placebo” odnosiło się jedynie do metodologii badania. Ze względu na podwójne zaślepienie, wymagane było stosowanie identycznych strzykawek, zawierających dulaglutyl w ramieniu interwencji lub placebo w ramieniu kontroli.

W analizie kosztów interwencji w Analizie Ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet nie została uwzględniona zmiana w wysokości limitu finansowania w grupie limitowej "252.0. Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1". Po wprowadzeniu refundacji dla Trulicity w nowej cenie, zmieni się lek wyznaczający podstawę limitu. W praktyce oznacza to wzrost marży detalicznej oraz ceny detalicznej o 28 groszy, jednakże nie ma to wpływu na koszt ponoszony przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualizacja ceny interwencji w analizie z perspektywy wspólnej, spowodowałaby bardzo nieznaczne zmiany kosztów, które nie wpłynęłyby istotnie na ostateczne wyniki i wnioski płynące z analizy.

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą uwzględnienia pacjentów powyżej 65. roku życia w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet, pragniemy wyjaśnić, że refundacja leków dla tej grupy wiekowej jest decyzją podejmowaną z urzędu przez Ministerstwo Zdrowia, i nie stanowi przedmiotu wniosku firmy Lilly. Biorąc powyższe pod uwagę w analizie nie uwzględniono wariantu uwzględniającego decyzję Ministra Zdrowia co do wydawania leku Trulicity bezpłatnie pacjentom w populacji 65+.

2." Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań między tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przekazano danych umożliwiających uzyskanie dostępu do modelu IQVIA Core Diabetes.”

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

**Odpowiedź:**

W celu uzyskania dostępu do modelu IQVIA Core Diabetes należy zalogować się na stronie: [cdm.core-diabetes.com/SignIn](http://cdm.core-diabetes.com/SignIn). Dane do logowania podane są poniżej:

██

██

3.”Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§5 ust. 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu nie zostały ustalone w oparciu o przegląd systematyczny pierwotnych i wtórnych badań użyteczności stanów zdrowia. W AE Wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przeglądu użyteczności wskazano, iż nie odnaleziono żadnej publikacji, która mogłaby być poddana szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia. W związku z tym nie jest jasne, na jakiej podstawie włączono do modelu ekonomicznego wartości użyteczności pochodzące z przeglądu systematycznego Beaudet 2014 oraz badania Bagust 2005.”

**Odpowiedź:**

Użyteczności zastosowane w modelu zostały zaimplementowane przez zewnętrzny zespół obsługujący aplikację Core Diabetes Model, na podstawie przeglądu systematycznego Beaudet 2014, a zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych, autorzy raportu mogą oprzeć się na źródłach wtórnych poszukując wartości użyteczności do modelu ekonomicznego. Przeprowadzony w raporcie przegląd systematyczny miał na celu zidentyfikowanie alternatywnego nowego zestawu użyteczności.

## IV. Uwaga w ramach analizy wpływu na budżet

“1. Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie zgodnie z badaniem REWIND dulaglutyd przyjmowano ponad 5 lat. Należy ustalić średni czas terapii za pomocą dulaglutylu i na tej podstawie określić horyzont czasowy AWB, wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.”

### Odpowiedź:

W analizie wpływu na budżet przyjęto dwuletni horyzont czasowy, co jest zgodne z okresem obowiązywania decyzji refundacyjnej jaka zostałaby wydana w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia. Taki horyzont ma na celu dostosowanie analizy do rzeczywistych warunków rynkowych i polityki refundacyjnej, która w Polsce obejmuje dwuletnie decyzje. Badanie REWIND, które trwało ponad 5 lat, dostarcza istotnych danych klinicznych, jednak jego wyniki odnoszą się do długoterminowej efektywności i bezpieczeństwa.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, analizę dostosowano do przewidywalnych warunków rynkowych w Polsce, a horyzont 2 lat odpowiada realnej długości potencjalnej decyzji refundacyjnej dla leku Trulicity, jak również umożliwia ocenę stabilności rynku. Średni czas terapii dulaglutylidem może być dłuższy, jednak kluczowe z perspektywy AWB jest oszacowanie stabilnej liczby pacjentów oraz wielkości sprzedaży w okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej.

## Prośba 1.

“W związku z treścią wkrótce obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. i brakiem refundacji produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd), zwracam się dodatkowo z uprzejmą prośbą o uzupełnienie przedmiotowych analiz o porównanie wnioskowanej technologii z semaglutydem; insuliną glargine + liksysenatyd; kanagliflozyną, dapagliflozyna; empagliflozyna w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym).”

### Odpowiedź:

Decyzja o przyznaniu refundacji częściowo opiera się na wcześniejszej pozytywnej decyzji Ministerstwa Zdrowia dotyczącej dulaglutynu, który jest refundowany dla pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy stosują co najmniej dwa leki hipoglikemizujące, mają HbA1c  $\geq$  7,5%, cierpią na otyłość (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) oraz znajdują się w bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, zgodnie z wnioskiem z 2020 roku. W naszym wniosku skoncentrowano się na wykonaniu analiz dotyczących komparatorów w momencie poszerzenia populacji o pacjentów z HbA1c między 7,0% a 7,5%. W tym przypadku semaglutyd, insulina glargine + liksysenatyd, kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna nie mogą być uznane za odpowiednie komparatory, ponieważ ich refundacja ograniczona jest do populacji pacjentów z HbA1c  $\geq$  7,5%.

Dodatkowo, w nawiązaniu do dokumentu Analizy Problemu Decyzyjnego pragniemy podkreślić, iż inhibitory SGLT-2, będące lekami doustnymi, nie stanowią odpowiedniego komparatora dla dulaglutynu, w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjent, który nie odniósł sukcesu po zastosowaniu dwóch doustnych leków w pierwszej linii, wybiera inhibitory SGLT-2 jako sposób na opóźnienie stosowania iniekcji. Dopiero w razie potrzeby intensyfikacji terapii rozważa się wprowadzenie iniekcji w postaci analogu GLP-1 lub insulinoterapii. Badania takie jak Diabetologia online oraz Ng 2015 pokazują, że około 73% pacjentów w Polsce obawia się rozpoczęcia insulinoterapii. Dlatego biorąc pod uwagę preferencje pacjentów, zasadne jest stosowanie terapii doustnych przed lekami w formie iniekcji. W praktyce oznacza to, że pacjent, który nie odniósł sukcesu podczas terapii z metforminą i sulfonilomocznikiem, skorzysta z inhibitora SGLT-2, aby opóźnić stosowanie iniekcji, a dopiero w kolejnym kroku, w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia, rozważy rzadsze iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub codzienną insulinoterapię. Za tym podejściem przemawia także znaczna różnica w miesięcznym koszcie dla pacjenta stosowania inhibitorów SGLT-2 w porównaniu z analogami GLP-1.

Chcielibyśmy również podkreślić, że dulaglutyd, semaglutyd oraz insulina glargine + liksysenatyd należą do tej samej grupy limitowej "252.0. Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1", co oznacza, że ich cena hurtowa za DDD (ang. *Defined Daily Dose*) jest identyczna. W związku z tym, z perspektywy płatnika, skutki finansowe tych leków są porównywalne, a objęcie refundacją dulaglutynu nie niesie za sobą dodatkowego ryzyka finansowego. Różnice w cenach preparatów mogą jedynie wpływać na preferencje świadczeniobiorców, ponieważ to oni ponoszą koszty wynikające z tych różnic.

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

W związku z powyższym odstąpiono od wykonania analiz porównujących dulaglutyd z wyżej wymienionymi technologiami.

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## **Prośba 2.**

“Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnych na dzień składania wniosku komunikatów DGL”

**Odpowiedź:**

W analizach nie stosowano komunikatów DGL.

Trulicity® (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

## Bibliografia

- PTD 2023 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023
- TECOS <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501352> [dostęp 27.09.2024]