



Rekomendacja nr 122/2024

z dnia 8 listopada 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu:

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219130;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219161;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3,0 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697638;
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697645,

do stosowania we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa,
- 2) lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię,
- 3) lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu,

w grupie limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1 i wydawanie go z odpłatnością 30% w refundacji aptecznej, na zaproponowanych warunkach.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Trulicity, który był refundowany do 30 września 2024 r. w cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wniosek na dzień złożenia dotyczył rozszerzenia wcześniejszych wskazań refundacyjnych dulaglutytu o możliwość leczenia pacjentów z HbA1c pomiędzy 7,0 a 7,49%. Niemniej uwzględniając aktualny stan tj. brak refundacji dulaglutytu, należy podkreślić, że wniosek dotyczy objęcia refundacją zarówno pacjentów z HbA1c pomiędzy 7,0 a 7,49%, jak również z HbA1c 7,5% i więcej (populacja w której dulaglutyd był objęty refundacją do września br.), tj. w całym proponowanym wskazaniu refundacyjnym (z HbA1c \geq 7,0%).

Biorąc pod uwagę potrzeby zdrowotne technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych w cukrzycy typu 2 to: inhibitory α -glukozydazy, flozyny, agoniści GLP-1, inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika, biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym, hormony trzustki, insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej oraz długodziałające analogi insuliny. Przy czym w grupie limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1, do której kwalifikowany jest wnioskowany lek, obecnie finansowane są semaglutyd (Ozempic) oraz insulina glargine + liksyzenatyd (Suliqua).

Skuteczność analizowanej technologii została oceniona na podstawie badania porównującego dulaglutyd z insuliną glargine (AWARD-2) oraz badań porównujących dulaglutyd z placebo (AWARD-9, REWIND). Wyniki badań wskazują na skuteczność ocenionej technologii w porównaniu z komparatorami, przy czym nie wszystkie zaobserwowane różnice są istotne statystycznie.

W dostępnych badaniach nie oceniano skuteczności wnioskowanej terapii w porównaniu z sugerowanymi komparatorami (pochodne sulfonilomocznika i inhibitory DPP-4) i/lub oceniano populacje szersze (zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi) niż wskazana we wniosku refundacyjnym populacja docelowa. Dodatkowym ograniczeniem jest również brak uwzględnienia jako komparatorów semaglutytu, insuliny glargine + liksyzenatydem, kanagliflozyny, dapagliflozyny oraz empagliflozyny 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/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wg oszacowań analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Trulicity w populacji pacjentów z poziomem HbA1c pomiędzy 7,0% a 7,49% będzie wiązać się ze zwiększeniem wydatków wyłącznie na finansowanie leku Trulicity z perspektywy płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS. Jednakże w związku z faktem, że populacja określona we wniosku dotyczy również populacji pacjentów z poziomem HbA1c powyżej 7,5%, podkreślić należy, że wnioskodawca nie przedstawił w analizie oszacowań wpływu na budżet finansowania produktu Trulicity w tej populacji pomimo, że proponowane ceny poszczególnych prezentacji leku [redacted] względem cen przy których produkt objęty był refundacją do września br.

Podstawowa niepewność wyników związana jest z oszacowaniem wielkości populacji. Biorąc pod uwagę dane NFZ liczba pacjentów stosujących dulaglutyd może być [REDAKTOWANE]. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono możliwości braku odpłatności za lek Trulicity dla pacjentów powyżej 65 r.ż. i poniżej 18 r.ż.

Biorąc pod uwagę zaproponowane warunki finansowe, w tym w szczególności [REDAKTOWANE] ceny zbytu netto leku, przy tym brak propozycji korzystniejszych mechanizmów dzielenia ryzyka niż poprzednio obowiązujące, a także mając na uwadze przedstawione ograniczenia analiz wnioskodawcy, objęcie refundacją Trulicity uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta 30%, produkt dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzyca (kod ICD- 10: E11) stanowi grupę chorób metabolicznych, charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Nieleczona cukrzyca sprzyja rozwojowi przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów. U ~85% chorych występuje otyłość, najczęściej typu brzuszego, często nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Hiperglikemia może się ujawnić w przebiegu innej choroby (np. zakażenia), w której zwiększa się zapotrzebowanie na insulinę.

Wg danych NFZ w latach 2014–2021 cukrzycę typu 2 rozpoznano u 3 612 142 pacjentów. Liczba pacjentów w 2023 r., którzy zrealizowali receptę refundowaną na dulaglutyd wyniosła 44 127, w tym 21 029 pacjentów w wieku ≥ 65 lat (13 990 korzystało z bezpłatnej odpłatności za lek).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane są: inhibitory α -glukozydazy, flozyny, agoniści GLP-1, inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika, biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym, hormony trzustki, insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich oraz długodziałające analogi insuliny.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (DUL) wskazał insulinę bazową lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, a jako dodatkowy komparator dulaglutyd w dawce 3,0 mg lub 4,5 mg.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 należało przedstawić porównanie DUL z aktualnie refundowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, tj. pochodnymi sulfonomocznika i inhibitorami DPP-4 (gliptyny), a w populacji z HbA1c od $\geq 7,5\%$ z agonistami GLP-1 (semaglutyd, insulina glargine +lixisenatyd) oraz flozynami.

W związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1), który wykazuje kilka hipoglikemizujących działań GLP-1. W przypadku zwiększonego 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) Trulicity jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 10 lat i powyżej 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 oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyd) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

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.

Do analizy oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- dla porównania dulaglutylidu (DUL) z insuliną glargine (GLA):
 - AWARD-2 – randomizowane badanie typu open-label, do którego włączono 807 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (272 - DUL 0,75 mg/tydzień, 273 - DUL 1,5 mg/tydzień, 262 – GLA). Badanie składało się z fazy przygotowawczej (10-12 tyg.), fazy głównej (78 tyg.) oraz follow-up dla oceny bezpieczeństwa (4 tyg.) Kryteria włączenia do fazy przygotowawczej to: HbA1c $7.0\% \leq 11.0\%$, BMI $23 \leq 45 \text{ kg/m}^2$ brak optymalnej kontroli cukrzycy typu 2 przy stosowaniu 1-3 doustnych leków przeciwhiperglykemicznych (w tym MET lub SULF) przyjmowanych przez okres co najmniej 3 miesięcy Do fazy głównej badania włączano pacjentów z wartością HbA1c $>6,5\%$. stosujących metforminę i glimepiryd;

- dla porównania DUL z placebo:
 - AWARD-9 – randomizowane badanie, do którego włączono 300 dorosłych pacjentów (po 150 pacjentów do każdej z grup) z cukrzycą typu 2, wartością HbA1c $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ ($\leq 91,3$ mmol/mol) oraz BMI ≤ 45 kg/m² i stabilną masą ciała, a także stosujących stałą dawkę insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą przynajmniej 3 miesiące przed fazą przygotowawczą (3 tyg.). Faza główna badania trwała 28 tyg.
 - REWIND – randomizowane badanie typu open-label, do którego włączono 4949 pacjentów do grupy DUL w dawce 1,5 mg/tydzień oraz 4952 pacjentów do grupy PLC (standardowe leczenie cukrzycy). Średnia okresu obserwacji wynosiła 5,4 lat.

Ponadto uwzględniono badanie RCT AWARD-11, porównujące różne dawki DUL. Do badania włączono 1842 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wartością HbA1c w zakresie $7,5\% \leq 11,0\%$ oraz BMI ≥ 25 kg/m² (612 – DUL 1,5 mg/tydzień; 616 – DUL 3,0 mg/tydzień; 614 – DUL 4,5 mg/tydzień), leczonych stabilnymi dawkami metforminy. Okres obserwacji dla oceny skuteczności wynosił 36 tyg., a dla oceny bezpieczeństwa 52 tyg.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w ww. badaniach zostało ocenione na niskie/nieznane z wyjątkiem domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów” w badaniu AWARD-2 (ryzyko wysokie).

Skuteczność kliniczna

REWIND

W grupie przyjmującej DUL w porównaniu do grupy przyjmującej PLC+SoC wykazano istotnie statystycznie (IS) różnice w zakresie:

- MACE¹ (pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy):
 - zmniejszenie ryzyka o 12% względem PLC: 12% vs. 13,4%; HR=0,88 (95%CI: 0,79; 0,99) w populacji ogólnej
- wystąpienia udaru mózgu / udaru mózgu niezakończonym zgonem:
 - zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 24% względem PLC: 3,2% vs. 4,1%; HR=0,76 (95%CI: 0,62; 0,94);
 - zmniejszenie ryzyka udaru mózgu niezakończonym zgonem o 24% względem PLC: 2,7% vs. 3,5%; HR=0,76 (95%CI: 0,61; 0,95).

Nie odnotowano różnic IS dla porównania DUL vs PLC w zakresie:

- MACE w populacji z współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowymi (CVD, ang. *Cardiovascular Diseases*) i w populacji pacjentów bez CVD;
- udaru mózgu zakończonym zgonem;
- zawału mięśnia sercowego ogółem / zakończonym zgonem / niezakończonym zgonem;
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych / innych niż sercowo-naczyniowe / dowolnej przyczyny;
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca / niestabilności dławicy piersiowej.

AWARD-2

¹ MACE (ang. *major adverse cardiac events*) – ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwsze wystąpienie zawału serca (niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawału niemego) lub niezakończony zgonem udar mózgu.

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine (GLA) zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść DUL w zakresie zmiany wartości HbA1c:

- HbA1c, mmol/mol:
 - dla okresu obserwacji 52 tyg. – MD=-4,92 (95%CI: -6,56; -3,17);
 - dla okresu obserwacji 78 tyg. – MD=-3,39 (95%CI: -5,46; -1,42);
- HbA1c, %:
 - dla okresu obserwacji 52 tyg. – MD=-0,45% (95%CI: -0,60; -0,29);
 - dla okresu obserwacji 78 tyg. – MD=-0,31% (95%CI: -0,50; -0,13).

Nie odnotowano różnic IS dla porównania DUL 0,75 mg/tydz. vs GLA w zakresie redukcji poziomu HbA1c.

AWARD-9

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom glikemii na czczo (FPG <6,7%) wyniósł 76,7% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 62,0% w grupie placebo. Wynik IS.

Ponadto wykazano IS przewagę stosowania DUL 1,5 mg (+ GLA) względem PLC (+ GLA) w zakresie średniej zmiany:

- HbA1c, mmol/mol – MD=-8,42 (95%CI: -11,14; -5,70);
- HbA1c, % - MD=-0,77 (95%CI: -1,01; -0,52);
- masy ciała (kg) – MD=-2,41 (95%CI: -3,24; -1,58).

Natomiast odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom FPG ≤5,6% wyniósł 44,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 33,3% w grupie placebo. Oszacowane miary efektu wskazują na brak IS różnic.

AWARD-11

W badaniu AWARD-11 u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 3,0 mg/tydz. oraz u pacjentów przyjmujących DUL w dawce 4,5 mg/tydz. dla okresu obserwacji 52 tyg. odnotowano IS większy spadek wartości HbA1c, FSG oraz spadek masy ciała w grupie przyjmującej DUL w dawce 3,0 mg/tydz lub w dawce 4,5 mg/tydz w porównaniu do pacjentów przyjmujących DUL w dawce 1,5 mg/tydz.

Bezpieczeństwo

REWIND

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie częstości występowania reakcji immunologicznych – OR=0,40 (95%CI: 0,18; 0,91).

Nie zaobserwowano IS różnic dla pozostałych ocenianych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa.

AWARD-2

U pacjentów przyjmujących DUL 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących GLA w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano IS niższy odsetek pacjentów oraz IS mniejszą liczbę zdarzeń/pacjentorok w zakresie: hipoglikemia całkowita, hipoglikemia udokumentowana objawowa, hipoglikemia bezobjawowa (brak różnic IS w przypadku liczba zdarzeń/pacjentorok dla 52-tyg. okresu obserwacji), hipoglikemia nocna, hipoglikemia dzienna.

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

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

AWARD-9

Wyniki wykazały IS większą częstość zdarzeń niepożądanych w grupie DUL w porównaniu z PLC - OR=1,78 (95%CI: 1,12; 2,82).

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 6,0% w grupie DUL 1,5 mg i 4,7% w grupie placebo. Różnica nie była IS.

W badaniu nie odnotowano zgonów.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Trulicity bardzo często występujące działania niepożądane to hipoglikemia (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glimepirydem, metforminą lub metforminą i glimepirydem), nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, tachykardia zatokowa, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia.

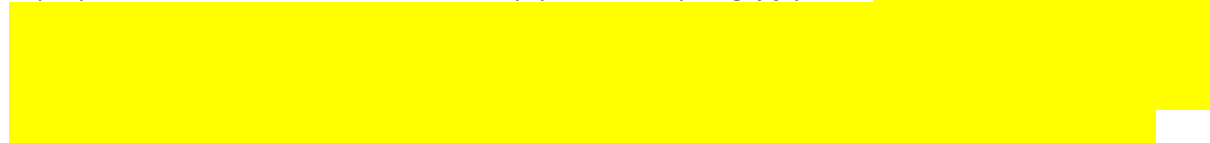
Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- w badaniach REWIND oraz AWARD-9 dulaglutyd porównywano z placebo. Wnioskodawca nie uwzględnił PLC jako komparatora, tym samym ww. badania nie dostarczają informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w omawianym problemie decyzyjnym;
- do badanie AWARD-11 włączano pacjentów z poziomem HbA1c $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol) i $\leq 11,0\%$. Ponadto jednym z kryteriów wykluczenia było stosowanie jakiegokolwiek leku obniżającego poziom glukozy innego niż metformina na 3 miesiące przed przystąpieniem do badania lub w okresie badań przesiewowych i wstępnych. Na podstawie niezgodności interwencji, komparatora oraz populacji, badanie AWARD- 11 nie dostarcza informacji nt. efektywności klinicznej dulaglutylu w omawianym problemie decyzyjnym;
- nie przeprowadzono wyszukiwania w zakresie badań porównujących dulaglutyd z semaglutylem, insuliną glargine + liksyzenatydem, kanagliflozyną, dapagliflozyną oraz empagliflozyną w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z wartością HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (zdefiniowanym zgodnie z wnioskiem refundacyjnym).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) polegający na



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 wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). Porównano stosowanie dulaglutyny (DUL) dodanej do terapii standardowej z terapią standardową (+placebo)

Uwzględniono koszty leczenia powikłań (koszty postępowania z pacjentem, koszty powikłań sercowo-naczyniowych, koszty powikłań związanych z nerkami, koszty ostrych powikłań, koszty powikłań związanych z narządem wzroku, koszty neuropatii, owrzodzenia, amputacji), użyteczności stanów zdrowia oraz stopy dyskontowe.

Uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR wyniósł:

- w wariancie bez RSS:
 - 90 618 zł/QALY z perspektywy NFZ;
 - 178 812 zł/QALY z perspektywy wspólnej;
- w wariancie z RSS:
 - ██████████ z perspektywy NFZ;
 - ██████████ z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności.

Progowa cena zbytu netto wynosi:²

- z perspektywy NFZ ██████████ w wariancie z RSS i ██████████ bez uwzględniania RSS;
- z perspektywy wspólnej ██████████ w wariancie z RSS i ██████████ bez uwzględniania RSS;

² Ceny progowe zostały oszacowane przy uwzględnieniu progu opłacalności obowiązującego na dzień składania wniosku, tj. 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

Wyniki analizy wrażliwości wskazują

– w perspektywie NFZ z RSS:

– w perspektywie wspólnej z RSS:

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Trulicity względem komparatora wyniosło perspektywie NFZ z RSS oraz perspektywie wspólnej z RSS.

Ograniczenia

W analizie uwzględniono parametryzowane dane kliniczne na podstawie wyników badania RCT REWIND, niemniej populacja włączona do ww. badania nie odpowiada wnioskowanej.

Do badania włączano pacjentów z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2 oraz nowo postawioną diagnozą cukrzycy typu 2. W ramach wcześniej stosowanych terapii kryteria włączenia dopuszczały pacjentów m.in.: niestosujących wcześniej leczenia; pacjentów stosujących wcześniej 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy z lub bez insuliny bazalnej oraz pacjentów stosujących wcześniej insulinę bazalną.

Zgodnie z charakterystyką wyjściową ok. 24% pacjentów stosowało przed włączeniem do badania insulinę. Natomiast wg materiałów dodatkowych Gerstein 2019 (badanie REWIND) ok. 40% pacjentów w grupie dulaglutytu ($n/N = 1982/4949$) i w grupie placebo ($n/N = 1964/4952$) miało wyjściowy poziom $HbA1c < 7\%$.

Komparatorem w badaniu REWIND dla dulaglutytu było placebo (standardowe leczenie cukrzycy). Wnioskodawca jako komparator przyjął insulinę bazową lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, tym samym komparatory przyjęte przez wnioskodawcę nie są w pełni zgodne z komparatorami z badań.

Dodatkowo interwencją w badaniu REWIND był dulaglutyd stosowany w dawce 1,5 mg. Wnioski refundacyjne obejmują natomiast prezentacje leku w dawce 0,75 mg, 1,5 mg, 3,0 mg oraz 4,5 mg.

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 2024 r. poz. 930, 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.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

Uwzględniono koszty leku Trulicity, koszty technologii opcjonalnych (średni ważony koszt insuliny), koszty podania leków i koszty samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi (pasków i lancetów).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku. Szacunki dotyczą wyłącznie populacji z poziomem HbA1c pomiędzy 7,0 a 7,49%.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków związanych wyłącznie z kosztem wnioskowanego leku w populacji pacjentów z poziomem HbA1c pomiędzy 7,0 a 7,49%:

- z perspektywy NFZ:
 - z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [redacted] zł w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] zł w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:
 - ok. [redacted] zł w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] zł w II roku refundacji;
- z perspektywy wspólnej:
 - z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [redacted] zł w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] zł w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:
 - ok. [redacted] zł w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, u której oceniany lek będzie stosowany. Istnieje ryzyko, że wielkość populacji może być niedoszacowana.

Danymi wejściowymi do oszacowań [redacted]

[redacted] Niemniej uwzględniając dane NFZ za 2023 r. Trulicity

był stosowany u 44 127 pacjentów, [REDACTED]

Dodatkowo w modelu nie uwzględniono możliwości braku odpłatności za lek Trulicity dla pacjentów powyżej 65 r.ż. i poniżej 18 r.ż. (populacja ta stanowi ok. 32% wszystkich pacjentów otrzymujących obecnie dulaglutyd), co spowodowałoby [REDACTED]

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analizy wpływu na budżet, wnioskowanie wynikające z przeprowadzonych analiz, ograniczenia, m. in. niepewność związaną z oszacowaniem populacji, proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 8 dokumentów odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTD 2024, ESC 2023, NICE 2022, ACP 2024, ADA 2024, AACE 2023, ADS 2024, ADA-EASD 2022-2023).

Odnalezione wytyczne u pacjentów z cukrzycą typu 2 rekomendują zastosowanie w pierwszej kolejności meforminy, następnie dodanie pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, czy agonistów receptora GLP-1 (w tym dulaglutynu). Kolejnym etapem leczenia jest najczęściej insulinoterapia. Zalecane schematy terapeutyczne obejmują różne podejścia w zależności od specyficznych potrzeb pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.

Większość odnalezionych wytycznych rekomenduje zastosowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2, z ustalonym lub wysokim ryzykiem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolnością serca lub/i przewlekłą chorobą nerek, zastosowanie inhibitorów SGLT2 i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, w tym dulaglutyn) niezależnie od poziomu HbA1c.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 11 pozytywnych / pozytywnych warunkowych rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Trulicity w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów (SMC 2016, CADTH 2016, AWMSG 2016, HAS 2021, IQWiG 2019, AEMPS 2016, MZ SR 2016, ZIN 2022, PHARMAC 2021, PBAC 2022, TLV 2015). Ponadto odnaleziono dokument IQWiG 2023 oceniający

stosowanie dulaglutynu w populacji pediatrycznej, w którym wskazano na brak dodatkowej korzyści stosowania leku.

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na wyższą skuteczność dulaglutynu 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), a także, że jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd (TLV 2016).

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

Trzy rekomendacje odnoszą się do stosowania dulaglutynu 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 ZIN 2015 (u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m²).

Jedna warunkowa rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutynu od konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na brak efektywności kosztowej dulaglutynu.

Informacje przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, iż produkt leczniczy Trulicity w dawce:

- 0,75 mg jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Instrumenty podziału ryzyka są stosowane we Francji, na Węgrzech i we Włoszech;
- 1,5 mg jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Instrumenty podziału ryzyka są stosowane w Bułgarii, Czechach, Estonii, Francji, na Węgrzech i we Włoszech;
- 3,0 mg i 4,5 mg są finansowane w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Instrumenty podziału ryzyka są stosowane we Francji, na Węgrzech i we Włoszech.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28 sierpnia 2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3336.2024.2.EBI; PLR.4500.3337.2024.2.EBI; PLR.4500.3338.2024.2.EBI; PLR.4500.3339.2024.2.EBI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219130; Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 05909991219161; Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3,0 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697638; Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, GTIN: 08594012697645, we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$, 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 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 117/2024 z dnia 4 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2024 z dnia 4 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2;
2. Raport nr OT.423.0.9.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 24 października 2024 r.