



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.11.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Trulicity (Dulaglutidum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m ²

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

LUKASZ STAWATYNIĘC

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

OT.4350.11.2017

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/malżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
OSOBA SKŁADAJĄCA DOK - TUKASZ STAWIATYNEC - PRZEMOCNIK/PREZYSTAWICIEL
ELI LILLY POLSKA SP. ZOOD
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DOK

6/03/2017



⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.3.2 strony 35-36	<p>Zdaniem analityków Agencji za ograniczenie analizy należy uznać fakt, że w badaniu AWARD-6 dulaglutyd porównywano z liraglutydem w dawce 1,8 mg/dzień, podczas gdy zgodnie ChPL dawką tą leczonych ma być jedynie część pacjentów, a DDD dla liraglutylu według WHO wynosi 1,2 mg/dzień.</p> <p>Wyniki uzyskane w odnalezionych badaniach dotyczących stosowania analogów GLP-1 w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej (ang. <i>real-world</i>) wskazują jednak, że rzeczywiste średnie dawki liraglutylu przyjmowane przez pacjentów są bliższe 1,8 mg/dzień niż 1,2 mg/dzień.</p> <p>Celem badania Divino 2017ⁱ był opis leczenia pacjentów rozpoczynających terapię lekami z grupy analogów GLP-1 w pięciu europejskich krajach (Niemcy, Holandia, Francja, Belgia, Szwecja). Do analizy włączono 20 955 pacjentów przyjmujących liraglutyl w latach 2013-2015.</p> <p>Średnia dobową dawką (ang. <i>average daily dose</i>, ADD) w badaniu Divino 2017ⁱ była wyższa od dawki wskazywanej przez WHO jako DDD (1,2 mg) i wynosiła od 1,41 mg w Belgii do 1,68 mg w Holandii. Ponadto odnotowano wyraźny wzrost ADD w kolejnych latach analizy.</p> <p>Wyniki uzyskane w ostatnim roku badania Divino 2017ⁱ (2015 r. – wyniki dla 4 krajów; brak danych dla Szwecji) wskazują, że ADD mieściła się w zakresie od 1,53 mg w Belgii do 1,81 mg w Holandii. Mediana ADD liraglutylu w 2015 r. mieściła się w zakresie od 1,50 mg w Holandii do 1,80 mg w Holandii, a zatem dla $\geq 50\%$ pacjentów ADD liraglutylu była bliższa 1,8 mg niż 1,2 mg.</p> <p>Szczegółowe wyniki badania Divino 2017ⁱⁱ dotyczące dawkowania liraglutylu pochodzące z długotrwałych baz danych aptek detalicznych (ang. <i>longitudinal retail pharmacy databases</i>, LRx; Niemcy, Francja, Belgia i Holandia) oraz z narodowego rejestru zdrowia (Szwecja) przedstawiono w Aneksie 1.</p> <p>Celem badania Divino 2014ⁱⁱ było opisanie leczenia pacjentów rozpoczynających terapię lekami z grupy analogów GLP-1 w sześciu krajach europejskich (Niemcy, Wielka Brytania, Holandia, Francja, Belgia, Szwecja). Do analizy włączono 52 155 pacjentów przyjmujących liraglutyl w latach 2010-2013.</p> <p>Średnia dobową dawką w badaniu Divino 2014ⁱⁱ była wyższa od dawki wskazywanej przez WHO jako DDD (1,2 mg) i wynosiła od 1,30 mg w Belgii do 1,61 mg w Holandii. Odnotowano również wyraźny wzrost ADD w kolejnych latach analizy.</p> <p>Szczegółowe wyniki badania Divino 2014ⁱⁱ dotyczące dawkowania liraglutylu pochodzące z bazy danych IMS LifeLinkTM: Electronic Medical Records (EMR; Niemcy, Wielka Brytania, Francja), bazy danych IMS LifeLinkTM: longitudinal prescriptions (LRx; Holandia; Belgia; Niemcy; Wielka Brytania) oraz z narodowego rejestru zdrowia (Szwecja) przedstawiono w Aneksie 2.</p>

	<p>Dodatkowo należy zaznaczyć, że do wnioskowanej populacji chorych należą pacjenci z BMI ≥ 35 kg/m², co zdecydowanie może wiązać się z większą częstością przyjmowania wysokich dawek liraglutynu niż w populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą typu 2.</p>
<p>Rozdz. 5.3 strona 63</p>	<p>Zgodnie z informacją zawartą w Analizie weryfikacyjnej dla dulaglutynu, model IMS CORE był wielokrotnie analizowany i akceptowany przez Agencję (AWA Invokanaⁱⁱⁱ, AWA Levemir^{iv}, AWA Lantus^v).</p> <p>W Analizie weryfikacyjnej dla insuliny detemir (Levemir[®]) wnioskowano, że zastosowanie modelu IMS CORE wiąże się z wysoką wiarygodnością analizy:</p> <p>„Wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy, a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnątrznie jak i zewnątrznie niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu.”^{iv}</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 strona 64</p>	<p>Analitycy Agencji zwrócili uwagę na różnice w kosztach przyjętych w Analizie weryfikacyjnej dla dulaglutynu i liraglutynu (Victoza[®]).^{vi}</p> <p>Należy zaznaczyć, że zmiana kosztów leczenia powikłań testowana w modelu miała niewielki wpływ na wyniki Analizy ekonomicznej. Przeprowadzenie analizy wrażliwości, w której założono +/-20% kosztów powikłań wiązało się z marginalnym wpływem na wyniki analizy (ok. +/-2% wartości ICUR względem analizy podstawowej). Z tego względu zmiana kosztów pojedynczych powikłań nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki analizy i nie wpłynie na wnioskowanie.</p> <p>W Analizie ekonomicznej uwzględniono koszt leczenia kwasicy ketonowej i mleczanowej. Nie uwzględniono natomiast kosztów leczenia obrzęku, który uwzględniono w jednej z trzech analiz weryfikacyjnych opublikowanych na dzień złożenia wniosku (AWA Levemir^{iv}) oraz kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym, ponieważ w modelu CORE nie ma możliwości włączenia tych zdarzeń.</p> <p>Zgodnie z obliczeniami analityków koszty leczenia udaru i ciężkiej hipoglikemii są wielokrotnie wyższe w Analizie weryfikacyjnej dla liraglutynu^{vi} niż uwzględnione w Analizie dla dulaglutynu. Różnice te wynikają zapewne z różnych sposobów szacowania kosztów powikłań cukrzycowych. W przypadku dulaglutynu wykorzystano trzy zweryfikowane przez Agencję analizy weryfikacyjne, a w przypadku liraglutynu koszty leczenia powikłań szacowano w oparciu o opinie ekspertów.^{vi}</p> <p>Należy zaznaczyć, że częstości występowania udaru oraz ciężkiej hipoglikemii są wyższe w ramieniu komparatora niż dulaglutynu, a więc ich ewentualne niedoszacowanie wiązałyby się z niższymi kosztami inkrementalnymi uzyskanymi w Analizie ekonomicznej.</p>
<p>Rozdział 5.4 strona 65</p>	<p>Czas przyjmowania dulaglutynu wykorzystany w modelowaniu ekonomicznym ustalono na podstawie opublikowanych danych uzyskanych w ramach rzeczywistej</p>

	<p>praktyki medycznej (ang. <i>real-world</i>). Zebrane dane dotyczące długości stosowania leków z grupy analogów GLP-1 wskazują, że okres 5 lat jest skrajnym, zawyżonym założeniem i nie powinien być uwzględniony jako podstawowy wariant analizy.</p> <p>W badaniu Divino 2017ⁱ mediana czasu do przerwania leczenia wynosiła od 111 dni (Belgia) do 273 dni (Francja) dla eksenatydu stosowanego 2 razy dziennie, od 193 dni (Belgia) do 566 dni (Holandia) dla liraglutytu, od 164 dni (Niemcy) do 385 dni (Holandia) dla eksenatydu stosowanego raz w tygodniu oraz od 129 dni (Niemcy) do 347 dni (Belgia) dla liksysenatydu.</p> <p>W badaniu Divino 2014ⁱⁱ wykazano, że w przypadku stosowania analogów GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2 czas do przerwania leczenia wynosił od 95 do 814 dni. Dla eksenatydu stosowanego 2 razy dziennie mediana czasu do przerwania leczenia wynosiła od 95 do 275 dni, dla eksenatydu stosowanego raz w tygodniu – od 265 do 377 dni, natomiast dla liraglutytu – od 179 do 814 dni.</p> <p>W badaniu Levin 2014^{vii} opisującym sposoby leczenia pacjentów przyjmujących dwa doustne leki przeciwcukrzycowe w połączeniu z trzecim lekiem w Stanach Zjednoczonych wykazano, że spośród chorych z cukrzycą typu 2 leczonych analogami GLP-1, 35,6% kontynuowało leczenie w 1. i 2. roku, 17,3% kontynuowało leczenie w 1. roku i zmieniło terapię w 2. roku, natomiast 39,8% zmieniło terapię w ciągu 1. roku. 7% chorych przerwało leczenie.</p> <p>Powyzsze wyniki badań wskazują, że 2-letni okres leczenia interwencją lub komparatorem stanowi rozsądne założenie analizy.</p> <p>Należy ponadto zaznaczyć, że w Analizie ekonomicznej przyjęto bardzo konserwatywne podejście do wykorzystania zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, o czym należy pamiętać interpretując wyniki.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1 strona 74-75</p>	<p>Zgodnie z informacją zawartą na stronie 18 Analizy weryfikacyjnej dla dulaglutytu „w kontekście otrzymanych danych z NFZ oraz przytoczonej opinii eksperta klinicznego można stwierdzić, że łącna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok. 6,2 tys. pacjentów w roku 2018 oraz 12,6 tys. w roku 2019 wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym. Należy również podkreślić, iż w porównaniu do poniższych danych NFZ, oszacowana przez eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, została zawyżona.”</p> <p>W związku z przytoczeniem przez analityków danych rzeczywistych (NFZ) i pochodzących z opinii jednego eksperta, za bardziej wiarygodne należy uznać dane rzeczywiste.</p> <p>Zgodnie z danymi NFZ (patrz str. 18 Analizy weryfikacyjnej dla dulaglutytu) liczbę pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy insulinozależnej (E11) i otyłości (E66) przyjmujących preparaty insuliny NPH lub LAA, stanowiące komparator dla dulaglutytu, w latach 2015-2017 (pierwsza połowa) można oszacować na 6-8 tys. rocznie. Zdecydowanie większa liczba pacjentów leczona jest metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika – 11-13 tys. rocznie. Należy ponadto zaznaczyć, że wartości te mogą być przeszacowane, ponieważ rozpoznania E11 (cukrzycy</p>

	<p>insulinoniezależnej) oraz E66 (BMI ≥ 30 kg/m²) dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana (pacjenci z cukrzycą typu 2 i BMI ≥ 35 kg/m²).</p> <p>Założenie wynikające z opinii eksperta, zgodnie z którym liczebność pacjentów w scenariuszu nowym, u których wnioskowana technologia będzie stosowana oszacowano na 27 000 pacjentów rocznie wydaje się zatem być zdecydowanie zawyżone.</p>
Rozdz. 6.4, str. 77	<p>Przejmowanie rynku stanowi niepewny parametr analizy. Został on przyjęty na podstawie danych Wnioskodawcy na podstawie doświadczeń uzyskanych podczas wprowadzania na inne rynki światowe dulaglutynu oraz innych produktów leczniczych wskazanych w leczeniu cukrzycy typu 2, przy uwzględnieniu warunków polskich. Ze względu na niepewność dotyczącą przejmowania rynku parametr ten był testowany w ramach analizy minimalnej i maksymalnej.</p> <p>Dane NFZ (patrz str. 18 Analizy weryfikacyjnej dla dulaglutynu) wskazują, że liczebność pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy insulinoniezależnej (E11) i otyłości (E66) przyjmujących preparaty insuliny NPH i LAA (stanowiących komparator dla dulaglutynu) w ostatnich latach można oszacować na 6-8 tys. rocznie. Dane te nie wskazują na niedoszacowanie liczebności pacjentów, którzy będą przyjmować wnioskowaną technologię medyczną przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej — 6,2 tys. pacjentów w I roku i 12,6 tys. w II roku analizy zgodnie z wynikami analizy podstawowej.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

ⁱ Divino V, DeKoven M, Hallinan S, Varol N, Wirta SB, Lee WC, Reaney M. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist treatment patterns among type 2 diabetes patients in six European countries. *Diabetes Ther.* 2014 Dec;5(2):499-520.

ⁱⁱ Divino V, DeKoven M, Khan FA, Boye KS, Sapin H, Norrbacka K. GLP-1 RA Treatment Patterns Among Type 2 Diabetes Patients in Five European Countries. *Diabetes Ther.* 2017 Feb;8(1):115-128.

ⁱⁱⁱ Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zleceniamz/2014/156/AWA/156AWAOT-435027INVOKANA\[kanagliflozyna\]cukrzycatypu22014.08.29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zleceniamz/2014/156/AWA/156AWAOT-435027INVOKANA[kanagliflozyna]cukrzycatypu22014.08.29.pdf)

^{iv} Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.

<http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zleceniamz/2014/176/AWA/176AWAOT435028Levemirisulinadetemircukrzyca2BIP.pdf>

^v Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.

<http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zleceniamz/2014/144/AWA/144AWAOT435022Lantuscukrzycatyp22014.09.01.pdf>

^{vi} Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m². Refundacja produktu byłaby kontynuowana u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf

^{vii} Levin PA, Wei W, Zhou S, Xie L, Baser O. Outcomes and treatment patterns of adding a third agent to 2 OADs in patients with type 2 diabetes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014 May;20(5):501-12.