



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 wnioskodawcy<sup>1</sup>**

| Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: |  |
|---|--|
| <b>Numer:</b>   | OT.4350.12.2017  |
| <b>Tytuł:</b>   | Wniosek o objęcie refundacją leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq$ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> . 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 |

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 przelać 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 AOTMiT<sup>2</sup>.

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

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

Maria Łapińska-Bartnik, Dyrektor Generalna Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

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

**Victoza (liraglutyd) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq$ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup>. 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**

<sup>1</sup> 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.)

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

<sup>3</sup> 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.)

Czego dotyczy DK1<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, 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.

.....  
*Dyrektor Generalna Novo Nordisk Polska*  
.....

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić



.....  
.....  
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ ..... 7.09.2017 M. Kapińska

M.

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer*<br>(rozdziału,<br>tabeli,<br>wykresu,<br>strony)  | Uwagi  |
|--|--|
| <p>Rozdz. 4.1.1, str. 33 oraz Rozdz. 4.3, str. 44-45</p> | <p>W badaniu LEAD-5 wśród punktów końcowych analizowano jedynie punkty surogatowe, co zdaniem analityków AOTMiT stanowi poważne ograniczenie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana HbA<sub>1c</sub>. Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ang. <i>the American Diabetes Association, ADA</i>) i Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Cukrzycą (ang. <i>the European Association for the Study of Diabetes, EASD</i>), związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA<sub>1c</sub>) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii. W randomizowanym badaniu klinicznym <i>UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)</i>, obejmującym chorych z cukrzycą typu 2, wykazano, że terapia intensywna, mająca na celu uzyskanie niższych docelowych wartości glikemii (HbA<sub>1c</sub>), związana była ze zmniejszeniem ryzyka późnych powikłań cukrzycy w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. W przypadku terapii intensywnej wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko powikłań mikronaczyniowych niż u chorych leczonych konwencjonalnie, skorelowane z niższym poziomem hemoglobiny glikowanej. W ramach analizy post hoc badania wykazano, że <b>redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%</b>. Należy podkreślić, że obserwacja klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak np.: przeżycie całkowite czy odsetek wyleczeń, albo nie jest możliwa albo wymaga wieloletnich obserwacji, które wykluczałyby dostęp chorych do skutecznych terapii w tym okresie. Dodatkowo wykorzystanie w badaniu surogatowych punktów końcowych jest zgodne z obowiązującymi zaleceniami EMA z 2012 r (<i>Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus</i>).</p> <p>Ponadto w raporcie przedstawiono jako dodatkowy dowód naukowy wyniki badania LEADER. W badaniu tym porównano stosowanie liraglutylu w połączeniu ze standardową terapią do placebo w połączeniu ze standardową terapią. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był punkt złożony – wystąpienie jednego ze zdarzeń: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem. Badanie to zostało przeprowadzone w nieco innej populacji niż populacja wnioskowana, jednakże stanowi dowód potwierdzający skuteczność liraglutylu w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w zakresie istotnych punktów końcowych wymienionych przez analityków AOTMiT w</p> |

AWA. Zaznaczyć należy, że badanie o podobnej metodyce EMPA-REG OUTCOME porównujące stosowanie empagliflozyny w połączeniu ze standardową terapią oraz placebo ze standardową terapią było podstawą oceny, nie tylko bezpieczeństwa, ale i skuteczności stosowania empagliflozyny w analizie weryfikacyjnej dla produktu Jardiance®, stanowisku Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa (OT.4350.6.2017, SRP 43/2017, REK 27/2017). W tym kontekście również badanie LEADER uznane powinno być za badanie dowodzące skuteczności liraglutylu w zakresie istotnych punktów końcowych. Wskazać należy różnice w charakterystykach pacjentów włączonych do obydwu badań: do badania LEADER włączani byli pacjenci z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową oraz czynnikami ryzyka tej choroby, natomiast populację badania EMPA-REG OUTCOME stanowili wyłącznie pacjenci z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową oraz stosowano dodatkowe kryteria wyłączenia pacjentów dotyczące m.in. czynności nerek, ograniczenia w zakresie poziomu HbA1c oraz BMI. Biorąc pod uwagę powyższe aspekty badanie LEADER stanowi dowód skuteczności oraz bezpieczeństwa liraglutylu w szerszej populacji niż dowody naukowe dla empagliflozyny (badanie EMPA-REG). Podkreślić należy, że populacja badania LEADER lepiej odwzorowuje populację spotykaną w praktyce klinicznej niż populacja badania EMPA-REG. Co prawda populacja badania LEADER nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną populacją docelową, jednakże u pacjentów z wysokim BMI znaczące jest prawdopodobieństwo innych chorób współistniejących, a zatem wysokie jest ryzyko zdarzeń-sercowo-naczyniowych. Wobec powyższego badanie LEADER stanowi istotny dowód naukowy również w przypadku wnioskowanego wskazania refundacyjnego.

#### Bibliografia:

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.

Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B,

|   |  |
|---|--|
|   | <p>2. Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jun 13.</p>  |
| <p>Rzodz.<br/>4.2.2</p>   | <p>W zakresie bezpieczeństwa stosowania leku wskazać należy, iż nie wykazano do tej pory związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem liraglutylu a chorobami trzustki. Przytoczony w AWA komunikat EMA pochodzi z roku 2013, a nie z roku 2017. Podkreślić należy, że w roku 2014 agencje EMA oraz FDA wydały wspólne stanowisko w powyższym aspekcie bezpieczeństwa, w którym na podstawie szeregu badań obserwacyjnych stwierdzają:</p> <p><i>Obie agencje zgadzają się, że twierdzenia dotyczące związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem leków inkretynowych a zapaleniem lub rakiem trzustki, prezentowane ostatnio w literaturze naukowej i mediach, nie są zgodne z aktualnymi danymi.</i></p> <p><i>FDA i EMA uważają, że aktualna wiedza odzwierciedlona jest adekwatnie w informacjach o produktach lub na etykietach, oraz planowane jest dalsze ujednoczenie pomiędzy produktami.</i></p> <p><i>Pomimo, że całość przeanalizowanych danych daje gwarancję, zapalenie trzustki będzie nadal rozważane jako ryzyko związane ze stosowaniem tych leków dopóki nie będzie dostępna większa liczba danych; obydwie agencje będą nadal badały doniesienia dotyczące bezpieczeństwa</i></p> <p>Bibliografia:<br/>Egan A, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. NEJM 2014; 370 (9): 794-7.</p> |
| <p>Rozdz. 4.3,<br/>str. 44;<br/>Rozdz.<br/>5.3.2, str.<br/>56</p> | <p>W raporcie NICE zwrócono uwagę na stosunkowo małą dawkę insuliny w ramieniu porównawczym badania LEAD-5 oraz fakt, że średnia dawka dobową 24 IU insuliny glargine z badania LEAD-5 może być mniejsza niż średnia dawka dobową stosowana w praktyce klinicznej. Zgodnie z wynikami badania EAGLE włączonego do przeglądu systematycznego jako dodatkowy dowód, <b>większa dawka insuliny glargine</b> (średnia 52 IU; dawka insuliny glargine była dostosowywana tak, aby osiągnąć stężenie glukozy w osoczu na czczo na poziomie 4,0-5,5 mmol/l) <b>może powodować osiągnięcie wyrównania poziomu HbA1c podobnie jak przy stosowaniu liraglutylu, ale kosztem znaczącego wzrostu częstości występowania hipoglikemii i wzrostu masy ciała.</b></p> <p>Ponadto cytowana w AWA rekomendacja NICE z 2010 roku zastąpiona została przez rekomendację NG28 z roku 2015, w związku z powyższym nie jest już rekomendacją obowiązującą.</p> <p>Bibliografia:<br/>D'Alessio D, Häring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP, Vincent M, Pilorget V, Yki-Järvinen H; EAGLE Investigators. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients</p>  |

|   |  |
|---|--|
|   | with poorly controlled type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Feb;17(2):170-8.  |
| Rodz. 4.3, str. 45                            | W odniesieniu do stwierdzenia „Zdaniem analityków Agencji badania nad bezpieczeństwem stosowania LIR powinny być nadal prowadzone ze względu na niewielką populację badania LEAD-5” wnioskodawca pragnie wskazać, że produkt Victoza® dostępny na rynku od ponad 8 lat podlega standardowym procedurom monitorowania i raportowania bezpieczeństwa leków wymaganym przez agencje regulacyjne.  |
| Rozdz. 5.3.1, str. 55                         | <p>Zdaniem analityków model przedstawiony przez wnioskodawcę nie umożliwia prostej weryfikacji obliczeń oraz założeń i struktury modelu, przez co nie jest w pełni transparentny. <i>IMS Core Diabetes Model</i> jest jednak wielokrotnie zwalidowanym i powszechnie akceptowanym modelem wykorzystanym do oceny ekonomicznych konsekwencji stosowania m.in. liraglutylu, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w poprzednim procesie weryfikacyjnym, insuliny glargine, insuliny detemir i innych. Tym samym model ten był wielokrotnie weryfikowany przez analityków AOTMiT na przestrzeni ostatnich lat. Zgodnie z opinią Analityków Agencji przedstawioną w Analizach weryfikacyjnych dla insuliny glargine i insuliny detemir <b>„wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnętrznie jak i zewnętrznie niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy</b> i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu.”</p> <p>Dodatkowo podkreślić należy, że model CORE, jest powszechnie wykorzystywany w analizach ekonomicznych w diabetologii nie tylko w Polsce i jest akceptowany przez wszystkie agencje HTA w Europie. Ponadto, analizy ekonomiczne z wykorzystaniem modelu CORE są publikowane w międzynarodowych, recenzowanych (<i>peer reviewed</i>) czasopismach.</p> <p>Wnioskodawca przekazał dostęp do modelu w celu pełnej weryfikacji założeń i wyników.</p> <p>Bibliografia:</p> <p>AOTMiT. Lantus. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Sierpień 2014. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf</a> [dostęp 01.09.2017 r.]</p> <p>AOTMiT. Levemir. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Wrzesień 2014. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AWA/176_AWA_OT_4350_28_Levemir_isulina_detemir_cukrzyca_2_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AWA/176_AWA_OT_4350_28_Levemir_isulina_detemir_cukrzyca_2_BIP.pdf</a> [dostęp 01.09.2017 r.]</p> |
| Rozdz. 5.3.1, str. 56;<br>Rozdz. 5.4, str. 58 | W analizie założono, że przez okres 5 lat pacjenci będą leczeni za pomocą liraglutylu lub komparatora, w skojarzeniu z dwoma OAD, po czym leczenie pacjenta intensyfikowane będzie poprzez zamianę dotychczasowej terapii na leczenie insuliną w dawce 40 jednostek międzynarodowych na dzień (ang. <i>International Unit daily</i> , IU/d; terapia  |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p>taka sama w każdym z analizowanych ramion). Ścieżka zintensyfikowanego leczenia jest bardziej realistycznym odzwierciedleniem leczenia w porównaniu do terapii przez całe życie. 5-letni okres do przejścia na insulinoterapię jest przybliżeniem naturalnego przebiegu choroby. Zastosowane podejście jest zgodne z przyjętym w analizie złożonej do NICE oraz w poprzednim procesie weryfikacyjnym dla liraglutynu, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Z uwagi na niepewność parametru i brak szczegółowych danych typu RWE w tak zdefiniowanej populacji, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto, że zmiana leczenia liraglutynem lub komparatorem nastąpi po 2 latach. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem intensyfikacji leczenia po 2 latach są bardziej korzystne dla liraglutynu niż wyniki analizy podstawowej (obserwowano spadek współczynnika ICUR o 63-64% w porównaniu do analizy podstawowej). Dodatkowo w ramach uzupełnienia przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem intensyfikacji leczenia po 8 latach, które wskazują wzrost na współczynnika ICUR w porównaniu do analizy podstawowej. <b>Należy podkreślić, że niezależnie od testowanej długości stosowania interwencji i komparatora (2 lata, 5 lat i 8 lat), liraglutyn stanowi terapię opłacalną w docelowej populacji chorych w porównaniu z insuliną NPH oraz długodziałającymi analogami insuliny.</b></p> <p>W kwestii porównania wyników analizy ekonomicznej produktów leczniczych Victoza® i Trulicity® przedstawionych na stronie 54, podkreślić należy, że w przypadku przyjęcia takiego samego założenia dotyczącego czasu leczenia liraglutynem, jak w analizie dla dulaglutynu (2 lata) powoduje dodatkowe obniżenie współczynnik ICER dla porównania liraglutynu z NPH i różnica z ICER dla porównania dulaglutynu z NPH jest jeszcze bardziej znacząca.</p> <p>Bibliografia:</p> <p>Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;347:1342-9.</p> <p>National Institute of Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal (STA) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. 2009</p> |
| <p>Rozdz.<br/>5.3.1, str.<br/>57</p> | <p>W analizie podstawowej uwzględniono koszty leczenia powikłań analizowanych w modelu CORE. Model CORE nie umożliwia włączenia kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym oraz leczenia zapalenia i nowotworu trzustki. W ramach analizy wrażliwości koszty powikłań uwzględnione w analizie odchyłono o <math>\pm 10\%</math>. Zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości <b>zmiana tych kosztów jedynie w niewielkim stopniu wpływa na wyniki analizy (zmiana ICUR o <math>\pm 1-2\%</math> w porównaniu do analizy podstawowej).</b> Mając na uwadze wysoką kosztową efektywność leczenia, niewielkie zmiany kosztów nie mają wpływu na wnioskowanie.</p>  |
| <p>Rozdział<br/>5.4, str. 58</p>     | <p>Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę, iż opublikowane zostały wartości współczynnika ICER z analizy z roku 2013 uwzględniające instrument dzielenia ryzyka, który stanowi tajemnicę przedsiębiorstwa.</p>   |



|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Rozdz.<br>6.3.1, str.<br>62-63 | <p>Zgodnie z wynikami analizy innego agonisty receptora GLP-1, dulaglutynu (produkt leczniczy Trulicity®), który jest obecnie oceniany w Agencji w podobnym wskazaniu co liraglutyn, populacja docelowa, oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych jest o ok. 1/3 mniejsza niż w przypadku liraglutynu i wynosi 6 205 pacjentów w pierwszym i 12 576 w drugim roku analizy. Przy czym podkreślić należy, że oszacowania populacji docelowej dla dulaglutynu dokonano w oparciu o „doświadczenia rynkowe wnioskodawcy”, podczas gdy w analizie dla liraglutynu wskazano konkretne dane sprzedażowe. Populacja oszacowana dla liraglutynu jest większa niż przedstawiona w AWA dla dulaglutynu (AWA Trulicity®, OT.4350.11.2017), jednocześnie zbliżona do danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 i współistniejącym rozpoznaniem otyłości, którzy jednocześnie stosują metforminę i pochodne sulfonilomocznika.</p> <p><b>Populacja została oceniona w oparciu o rzeczywiste dane sprzedażowe i odzwierciedla zachowania rynkowe, które nie są możliwe do bezpośredniego zaadresowania w przypadku oszacowania populacji w oparciu o dane epidemiologiczne.</b></p> <p>Ze względu na założoną odpłatność ryczałtową, wysokość PKB per capita w krajach, które użyto jako odniesienie w analizie nie powinna mieć dużego znaczenia przy szacowaniu rozpowszechnienia terapii. Ponadto w tym kontekście podkreślić należy, że zgodnie z powyższymi danymi w analizie wpływu na budżet płatnika przyjęto podejście konserwatywne, czyli potencjalne wydatki płatnika związane z refundacją liraglutynu mogą być niższe niż przedstawione.</p> |
|--------------------------------|---|

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
| _____   | _____ |
| _____   | _____ |

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

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
| _____   | _____ |

<sup>6</sup> 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*<br>(rozdziału,<br>tabeli,<br>wykresu,<br>strony) | Uwagi |
|---|-------|
| 7   |       |
| 7   |       |

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

**d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

| Numer*<br>(rozdziału, tabeli,<br>wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
| 7   |       |
| 7   |       |

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