



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezecie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku

w sprawie oceny leku TRULICITY (dulaglutyd) kod EAN:  
5909991219161, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów  
z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej  
metforminy i pochodnej sulfonilomocznika  
z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, w ramach nowej grupy limitowej wspólnie z innymi analogami GLP-1, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową. Proponowany instrument podziału ryzyka ze względu na fakt, iż refundacja produktu będzie związana z wysokimi obciążeniami budżetowymi, a ocena efektywności kosztowej obciążona jest znaczną niepewnością, Rada uznaje za niewystarczający.*

*Rada zwraca uwagę, że do wskazania niezbędne jest wprowadzenie kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% powinien po 6 m-cach leczenia)*

*Ponadto konieczne jest jasne zdefiniowanie pojęcia nieskuteczności leczenia w aspekcie poziomu HbA1c (np. potwierdzone co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy) warunkujące możliwość zastosowania dulaglutylu.*

#### **Uzasadnienie**

*Dulaglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących grupę leków hipoglikemicznych stosowanych w leczeniu uzupełniającym cukrzycy u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowych wartości HbA1c i właściwej kontroli glikemii, przy pomocy leków pierwszorzutowych.*



Dostępne dane kliniczne pochodzące z umiarkowanej jakości badania AWARD-2 wskazują, że stosowanie dulaglutynu w porównaniu do insuliny glargine skutkuje istotną statystycznie różnicą (po 52 tyg. obserwacji) na korzyść dulaglutynu w zakresie parametrów dotyczących jakości życia, zmiany wartości HbA1c (dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.), zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano zmian pod względem poziomu glukozy i glukagonu na czczo (52 tyg. obserwacji), a także pod względem parametrów lipidowych. Wykazano natomiast istotnie mniejszy wpływ na poziom glukozy na czczo w porównaniu z glargine (78 tyg. obserwacji). W porównaniu dulaglutynu (w dawce 1,5 mg/tydzień) z liraglutylem (1,8 mg/dobę) wykazano, że dulaglutyn nie jest gorszy niż liraglutyn w zakresie zmiany wartości HbA1c oraz w zakresie zmiany masy ciała. Zarówno w grupie dulaglutynu jak i w grupie liraglutynu zaobserwowano statystycznie istotny spadek wartości HbA1c, masy ciała, stężenia glukozy na czczo (FSG) oraz poposiłkowego pomiaru stężenia glukozy we krwi względem wartości wyjściowych.

W badaniu AWARD-2, u pacjentów przyjmujących dulaglutyn, w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine, w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg., zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek zdarzeń dla epizodów hipoglikemii, jednakże w okresie obserwacji blisko 75% pacjentów z każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W komunikatach agencji rejestracyjnych (EMA i FDA) wskazuje się na podwyższone ryzyko wystąpienia zaplenia trzustki i metaplastji komórek kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1 i inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). FDA wymienia dulaglutyn wśród leków zidentyfikowanych w okresie I-III 2017 przez FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), u których należy rozważyć potencjalne ryzyko możliwości wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości.

Według rekomendacji Prescrire 2016 długi czas połowicznego rozpadu dulaglutynu może utrudniać kontrolę zdarzeń niepożądanych i ewentualnych interakcji z innymi lekami. Ponadto, niezbędne jest zebranie większej ilości danych odnośnie potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi dulaglutyn może być stosowany zarówno jako lek drugo-, jak również trzeciorzutowy. Według rekomendacji NICE (2017) stosowanie leku przez okres dłuższy niż 6 mc-y powinno być ograniczone do pacjentów, u których podczas pierwszych 6 mc-y terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%).

*Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dulaglutynu we wnioskowanej populacji jest efektywne kosztowo w odniesieniu do komparatora (insulina NPH) z ICUR na poziomie 75 tys. zł. Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 80%.*

*Wątpliwości budzą przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia (okresu przyjmowania dulaglutynu przed zastąpieniem go insuliną NPH), który wynosi 2 lata, podczas gdy rzeczywisty czas jest nieznanym. Wariant analizy wrażliwości, w którym założono 5 letni okres, wykazał wzrost wskaźnika ICUR (ponad 120%) oraz przekroczenie progu opłacalności. W AE nie uwzględniono kosztów leczenia bardzo częstych działań niepożądanych oraz kosztów leczenia ostrych powikłań cukrzycowych, tj. obrzęku oraz kwasicy ketonowej i mleczanowej.*

*Objęcie refundacją leku, w wariantcie podstawowym, wiązałoby się z dodatkowym obciążeniem dla budżetu płatnika publicznego na poziomie [redacted] ( [redacted] w wariantcie maksymalnym) w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] ( [redacted] w wariantcie maksymalnym) w drugim roku refundacji. Należy zauważyć, że oszacowanie rocznej liczebności populacji została oparta na rynkowym doświadczeniu wnioskodawcy.*

*Z uwagi na ograniczoną możliwość potwierdzenia wielkości populacji docelowej, należy potraktować ten parametr jako związany z dużą niepewnością, a w zakresie wnioskowania z analizy zwrócić szczególną uwagę na maksymalny wariant oszacowań analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.*

Przewodniczący Rady Przejrzystości

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4350.11.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>”. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Eli Lilly Polska Sp. z o.o.