

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4230.17.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

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: Piotr Nowakowski vel Nestorowicz.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)*,

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)*, 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 wiążą 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.

Jestem pracownikiem wnioskodawcy – Eli Lilly Polska

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

6.10. 2021 r.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

6.10. 2021 r

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p>Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Str 41-42</p>	<p><i>Dotyczy: uwaga ogólna dotycząca interpretacji opinii eksperckiej w zakresie uznania inhibitorów SGLT-2 za komparator dla dulaglutylu, ze szczególnym odniesieniem do poniższych fragmentów AWA:</i></p> <p><i>„Należy również zaznaczyć, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. Mariusza Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, wielkość udziałów możliwych do przejęcia przez dulaglutyl od inhibitorów SGLT-2 jest trudna do oszacowania i zależy od wielu czynników. Ponadto ekspert wskazał, że: U części pacjentów, gotowych ponieść wyższe koszty terapii, Trulicity będzie mogło być dodawane do już prowadzonej terapii inhibitorem SGLT-2 lub też może być zalecone zamiast inhibitora SGLT-2 (szczegółowy rozdz. 3.4.2).”</i></p> <p>Analitycy Agencji w AWA wykorzystali fragment opinii eksperta klinicznego prof. Mariusza Dąbrowskiego jaką część udziałów produkt leczniczy Trulicity przejmie od inhibitorów SGLT-2 w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. W komentarzu do wyboru komparatora analitycy przytoczyli jednak tylko część wypowiedzi eksperta. Należy jednak szczególnie podkreślić, że wspomniany ekspert w pozostałej części wypowiedzi wskazuje, że „odpowiedź na to pytanie jest dość trudna, z tego względu, że obie klasy leków działają w różnych mechanizmach i w pewnych zakresach widać korzystny synergizm działania (masa ciała, redukcja HbA1c, redukcja stłuszczenia wątroby, redukcja ciśnienia tętniczego), co przekłada się na lepszy efekt kliniczny (...) i sprawia, że obie te klasy leków mogą być stosowane równocześnie, a nie zamiennie”. <u>Stanowi to kolejne potwierdzenie faktu, iż w rzeczywistej praktyce klinicznej inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla dulaglutylu.</u></p> <p>Ekspert wspomina, że w jego praktyce klinicznej zdarza się, że – gdy pacjent/ka spełnia kryteria refundacyjne dla obu klas leków, proponuje się jej dołączenie od razu przedstawicieli obu klas, żeby osiągnąć lepszy efekt terapeutyczny. Niemniej podobnie jak wskazuje wnioskodawca w APD odwołując się do różnic w kosztach ponoszonych przez pacjenta „w realnym życiu nie będzie się to raczej często zdarzać ze względu na dość wysoką sumaryczną cenę leków obu klas”. W związku z tym, ze względu na różnicę w cenie, nawet po refundacji (...) lekami preferowanymi pozostaną inhibitory SGLT-2.</p>
<p>Str 18</p>	<p><i>Dotyczy: wskazania przez Agencję, że nie jest możliwe bezpośrednie porównanie cen i instrumentów podziału ryzyka z obu wniosków refundacyjnych dla produktu Trulicity.</i></p> <p><i>„Warunki cenowe zaproponowane we wniosku refundacyjnym z 2017 r. różniły się od proponowanych obecnie. (...) Jednocześnie wymaga podkreślenia, że ówczesna proponowana CZN różni się od obowiązującej, a treść ostatecznego porozumienia cenowego wnioskodawcy z płatnikiem pozostaje nieznana. Tym samym nie jest możliwe bezpośrednie porównanie cen i instrumentów podziału ryzyka z obu wniosków refundacyjnych dla produktu Trulicity.”</i></p>

	<p>Biorąc pod uwagę, że Agencja dysponuje dostępem do analiz stanowiących załącznik do wniosku o objęcie refundacją z 2017 r. oraz bieżącym wnioskiem refundacyjnym, w których przedstawiono zarówno proponowane CZN, jak i treści proponowanych umów RSS, bezpośrednie porównanie cen i instrumentów podziału ryzyka z obu wniosków jest możliwe.</p> <p>Dodatkowo, jak podkreślono w odpowiedzi na pismo w sprawie wezwania do uzupełnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku, w analizie ekonomicznej z 2017 r. wykazano efektywność kosztową leku Trulicity, nawet mimo faktu, że proponowana wówczas cena leku była wyższa niż warunki cenowe oferowane w obecnym wniosku. W analizie ekonomicznej załączonej do bieżącego wniosku refundacyjnego również wykazano efektywność kosztową leku Trulicity.</p>
Str. 54 i 62	<p><i>Dotyczy: „Wyniki badania AWARD-2 wskazują na większą skuteczność dulaglutylu w porównaniu do insuliny glargine w zakresie spadku wartości HbA1c, należy jednak zwrócić uwagę że badanie to nie dotyczy wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Kryteria włączenia do badania nie wykluczały co prawda takich pacjentów, natomiast w analizie wnioskodawcy brak informacji, aby pacjenci z tej subpopulacji ostatecznie znaleźli się w badaniu.”;</i></p> <p><i>„Uwzględnione w analizie badanie AWARD-2 miało szerokie kryteria włączenia i nie wykluczało pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast w AKL brak informacji, potwierdzającej, że pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wzięli udział w badaniu. W związku z tym nie można stwierdzić, czy badanie obejmuje wnioskowaną populację.”</i></p> <p>Jak zauważyli analitycy Agencji badanie AWARD-2 nie wykluczało pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zresztą celem badania było wykazanie skuteczności leku w populacji ogólnej, a nie z ograniczeniem do populacji z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niemniej przeanalizowanie charakterystyki wejściowej populacji włączonej do AWARD-2 pozwala na wnioskowanie, że badanie to dotyczyło populacji ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza wejściowego BMI wskazuje, że w ramieniu dulaglutylu w dawce 1,5 mg wynosiło 31 ± 5 kg/m², a w ramieniu 0,75 mg - 32 ± 5 kg/m². Biorąc pod uwagę, że otyłość stanowi czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, nie jest uzasadnione stwierdzenie, że nie można stwierdzić czy badanie AWARD-2 obejmuje populację ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Zapytany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał, że <u>stosowanie insuliny wiąże się z przyrostem masy ciała i zwiększonym ryzykiem ciężkich hipoglikemii, które mogą prowadzić do negatywnych skutków zdrowotnych.</u> W badaniu AWARD-2 wykazano istotną statystycznie przewagę Trulicity nad insuliną glargine nie tylko w zakresie parametrów kontroli glikemii, w tym ryzyka hipoglikemii, ale także w zakresie zmiany masy ciała. W kontekście hipoglikemii, dla której w grupie dulaglutylu wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia tego powikłania, należy pamiętać, że hipoglikemia może powodować wzrost częstości incydentów</p>

	<p>sercowo-naczyniowych i zwiększać śmiertelność⁶. Co istotne, dla Trulicity obserwowano spadek masy ciała pacjentów, a dla insuliny – wzrost. Jest to szczególnie ważne biorąc pod uwagę, że wzrost masy ciała, a tym samym BMI związany jest ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wnioskowane kryterium refundacyjne obejmuje pacjentów z BMI\geq30 kg/m², czyli zgodnie z definicją WHO pacjentów co najmniej otyłych, a jak powszechnie wiadomo otyłość <i>per se</i> stanowi czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Tym samym w tej populacji pacjentów stosowanie insuliny skutkowałoby dalszym wzrostem masy ciała, a tym samym dalszym podwyższeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo przedstawione w analizie wyniki badania REWIND wskazujące na skuteczność dulaglutynu w prewencji pierwotnej i wtórnej ryzyka sercowo-naczyniowego stanowią kolejne potwierdzenie zasadności refundacji leku w populacji z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co jest zgodne z obecnie obowiązującym, ale i wnioskowanym kryterium refundacyjnym.</p> <p>Dodatkowo średni wiek w AWARD-2 ramieniu dulaglutynu 1,5 mg wynosił 56 ± 10, a w ramieniu 0,75 mg - 56 ± 10, w związku z czym ryzyko sercowo-naczyniowe w analizowanej populacji było także podwyższone z racji wieku pacjentów. Należy także pamiętać, że samo występowanie cukrzycy zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe – ryzyko to jest 2-4 razy większe u dorosłych pacjentów z cukrzycą w porównaniu do osób nie cierpiących z powodu cukrzycy⁷.</p>
Str 62	<p><i>Dotyczy: wskazania przez Agencję, że „w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań porównujących dulaglutyn z aktywnymi komparatorami, w tym komparatorami potraktowanymi przez wnioskodawcę jako dodatkowe, tj. semaglutydem i inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna), ograniczając wyszukiwanie jedynie do badań określających wpływ na układ sercowo-naczyniowy.”</i></p> <p>Nie jest prawdą, że w AKL nie przedstawiono badań porównujących dulaglutyn z aktywnymi komparatorami. W AKL przedstawiono m. in. wyniki porównania z głównym komparatorem, tj. insuliną bazową. Dodatkowo wykonano też przeszukanie systematyczne w zakresie badań oceniających wpływ na układ sercowo-naczyniowy.</p>
Str 62	<p><i>Dotyczy: Należy zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono jakichkolwiek dowodów dotyczących skuteczności praktycznej dulaglutynu, co stanowi znaczne ograniczenie analizy.</i></p> <p>Jak wskazano w AKL, badań skuteczności praktycznej nie wykorzystano ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Niemniej w odpowiedzi na uwagę Agencji, że brak uwzględnienia danych o skuteczności praktycznej, pragnę podkreślić, że skuteczność dulaglutynu została wykazana w szeregu publikacji opartych na rzeczywistych danych</p>

⁶ Rogowicz Daniel, Wołowicz Łukasz, Gilewski Wojciech, Chudzińska Małgorzata, Zukow Walery, Sinkiewicz Władysław. Hypoglycaemia as a new cardiovascular risk factor. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(7):896-911. eISSN 2391-8306.

⁷ Canto et al: Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. European Journal of Preventive Cardiology, Volume 26, Issue 2_suppl, 1 December 2019, Pages 25–32

	<p>klinicznych. Dostępne są m. in badania RWE oceniające persistence i adherence stosowania dulaglutynu w porównaniu z innymi analogami GLP-1 oraz wpływu leku Trulicity na wyrównanie glikemii.</p> <p>Poniżej przedstawione dane RWE potwierdzają skuteczność leku Trulicity w rzeczywistej praktyce klinicznej, a dodatkowo wskazują na wysoki odsetek stosowania się pacjentów do terapii i pozostawania na leczeniu, co jest kluczem do utrzymywania się efektu zdrowotnego w czasie.</p> <p><u>Adherence i persistence</u></p> <p>Badanie Mody et al. 2019⁸ miało na celu m. in ocenę stopnia adherence i persistence oraz kontrolę glikemii stosowanego raz w tygodniu dulaglutynu w porównaniu ze stosowanymi raz w tygodniu liraglutynem i eksenatydem w 12 miesiącu terapii. Dla porównania z liraglutynem w każdym z ramion analizowano dane 2427 pacjentów, a z eksenatydem – 1808 w każdym z ramion.</p> <p>Obserwowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotnie statystycznie wyższy wskaźnik adherence dla dulaglutynu aniżeli dla liraglutynu (51.2% vs. 38.2%; P < 0.001) i eksenatydu (50.7% vs. 31.9%; P < 0.001). • istotnie statystycznie wyższy wskaźnik persistence dla dulaglutynu aniżeli dla liraglutynu (55% vs 43.8%; P < 0.001) i eksenatydu (54.9% vs 34.4%; P < 0.001) <p><u>Kontrola glikemii</u></p> <p>Retrospektywne, obserwacyjne badanie Mody et al. 2017 wykazało, że po 6 miesiącach stosowania dulaglutynu w populacji 547 pacjentów z niewyrównaną cukrzycą obserwowano średnią zmianę HbA1c o ok 0,8% (SD 1,5)</p> <p>W badaniu Goke et al. 2017⁹ po 6 miesiącach terapii dulaglutynem w dawce 1,5 mg w stosunku do stanu wyjściowego obserwowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotną statystycznie redukcję HbA1c – z 8.1% (±1.4) do 6.9% (±0.9%; p<0.0001); • istotną statystycznie redukcję masy ciała - ze 109 kg [±21.4] do 105 kg [±25.1]; p<0.0001); • istotną statystycznie redukcję BMI – z 37.5 kg/m2 [±6.48] do 36.32 kg/m2 [±0.64]; p<0.0001).
Str. 67	<p><i>Dotyczy: Wskazania przez Agencję zachodzenia okoliczności art. 13 ustawy o refundacji „Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad refundowaną technologią alternatywną w populacji wnioskowanej. W ramach AKL przedstawiono badanie randomizowane dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem tj. insuliną glargine po niepowodzeniu stosowania dwóch OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wskazano natomiast czy populacja ta obejmowała pacjentów z</i></p>

⁸ Mody et al. 2019. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States Diabetes Obes Metab. 2019;21:920–929

⁹ Goke R, Marck C, Zerth G, et al. 2017 [Real-world effects of dulaglutide on out-patients in diabetes centres.] Diabetologie 2017;12: 50–55.

populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W związku z powyższym wyznaczono koszt stosowania najtańszej obecnie refundowanej technologii opcjonalnej tj. leków z grupy insuliny. Biorąc pod uwagę, że zawartość opakowania dulaglutytu wystarcza na 14 dni terapii (2 wstrzyknięcia, każde co 7 dni) oszacowano, że 14-dniowy koszt stosowania insuliny wynosi z perspektywy NFZ 34,30 zł w wariantcie bez uwzględnienia kosztów kontroli glukozy oraz 65,25 zł w wariantcie z uwzględnieniem kosztów kontroli glukozy.”

W 2017 r. lek Trulicity uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla refundacji we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i sulfonilomocznika z poziomem $HbA1c \geq 8\%$ oraz $BMI \geq 35$ kg/m². Należy wskazać, że **w ówczesnym wniosku, również złożonym we wskazaniu węższym niż wskazanie rejestracyjne, także wykorzystano wspomniane przez analityków badanie AWARD2** stanowiące bezpośrednie porównanie z insuliną glargine w szerokiej populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania dwóch OAD. **Wówczas analitycy Agencji nie wskazywali na zachodzenie okoliczności artykułu 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Brak zachodzenia okoliczności art. 13** „w związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami” **został także wskazany w pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT (nr 54/2017 z 19.09.2017).** Doprecyzowanie obecnego kryterium refundacyjnego dla analogów GLP-1 zostało nastąpiło w toku negocjacji i wówczas **Minister Zdrowia wydał pozytywną decyzję dla objęcia leku Trulicity refundacją, jednocześnie zawężając wskazanie do pacjentów przed terapią insuliną i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.** Należy podkreślić, że decyzja ta została wydana w czasie, gdy inhibitory SGLT-2 były już od 2 miesięcy objęte refundacją.

W analizie weryfikacyjnej analitycy nie uzasadnili, dlaczego w przypadku wcześniejszych zawężeń populacji nie wskazywano zachodzenia okoliczności art. 13, podczas gdy obecnie postulowane jest zachodzenie okoliczności tego artykułu. Zwłaszcza biorąc pod uwagę, że jak wskazano powyżej populacja również była zawężona w stosunku do populacji badanej. Dodatkowo w polskich realiach rzadko spotykana jest sytuacja, w której populacja z badania w pełni odpowiada wnioskowanemu kryteriom refundacyjnym.

Jak zauważyli analitycy Agencji badanie AWARD-2 nie wykluczało pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zresztą celem badania było wykazanie skuteczności leku w populacji ogólnej, a nie z ograniczeniem do populacji z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. **Niemniej przeanalizowanie charakterystyki wejściowej populacji włączonej do AWARD-2 pozwala na wnioskowanie, że badanie to dotyczyło populacji ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.** Analiza wejściowego BMI wskazuje, że w ramieniu dulaglutytu w dawce 1,5 mg wynosiło 31 ± 5 kg/m², a w ramieniu 0,75 mg - 32 ± 5 kg/m². Biorąc pod uwagę, że otyłość stanowi czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, nie jest uzasadnione

stwierdzenie, że nie można stwierdzić czy badanie AWARD-2 obejmuje populację ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dodatkowo średni wiek w ramieniu dulaglutytu 1,5 mg wynosił 56 ± 10 , a w ramieniu 0,75 mg - 56 ± 10 , w związku z czym ryzyko sercowo-naczyniowe w analizowanej populacji było także podwyższone z racji wieku pacjentów. Należy także pamiętać, że samo występowanie cukrzycy zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe – ryzyko to jest 2-4 razy większe u dorosłych pacjentów z cukrzycą w porównaniu do osób nie cierpiących z powodu cukrzycy¹⁰.

Zapytany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał, że stosowanie insuliny wiąże się z przyrostem masy ciała i zwiększonym ryzykiem ciężkich hipoglikemii, które mogą prowadzić do negatywnych skutków zdrowotnych. W badaniu AWARD-2 wykazano istotną statystycznie przewagę Trulicity nad insuliną glargine nie tylko w zakresie parametrów kontroli glikemii, w tym ryzyka hipoglikemii, ale także w zakresie zmiany masy ciała. W kontekście hipoglikemii, dla której w grupie dulaglutytu wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia tego powikłania, należy pamiętać, że hipoglikemia może powodować wzrost częstości incydentów sercowo-naczyniowych i zwiększać śmiertelność¹¹. **Co istotne, dla Trulicity obserwowano spadek masy ciała pacjentów, a dla insuliny – wzrost. Jest to szczególnie ważne biorąc pod uwagę, że wzrost BMI związany jest ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego.**

Ekspert wskazał także, że **obecnie obserwuje się odchodzenie od glukocentryczności i przeniesienie ciężaru na modyfikację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w połączeniu z bezpieczeństwem terapii. Agoniści receptora GLP-1 bardzo dobrze wpisują się w ten model**, gdyż wpływają korzystnie na masę ciała, mają udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe przy znikomym ryzyku wywołania hipoglikemii, oczywiście efektywnie obniżają też HbA1c jako terapia dodana do różnych modeli terapeutycznych. (...) Dzięki tym efektom redukują ryzyko rozwoju zaawansowanych powikłań cukrzycy, szczególnie ze strony dużych naczyń, mających bardzo istotny udział w kosztach jej leczenia. **Stanowi to kolejny argument podkreślający istotność holistycznego spojrzenia na dane kliniczne z randomizowanych badań klinicznych AWARD i REWIND w celu jednoznacznego wnioskowania o zasadności zastosowania Trulicity we wnioskowanej populacji.**

W kontekście rozważania o zachodzeniu okoliczności art. 13 chcielibyśmy także zwrócić uwagę na interpretację przez Agencję jego zachodzenia w przypadku zbliżonej sytuacji w historycznych postępowaniach.

Przykładem może być tu postępowanie dla leku Xarelto (rivaroxabanum) we wskazaniu: Rywaroksaban (Xarelto) skojarzony z kwasem

¹⁰ Canto et al: Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. European Journal of Preventive Cardiology, Volume 26, Issue 2_suppl, 1 December 2019, Pages 25–32

¹¹ Rogowicz Daniel, Wołowicz Łukasz, Gilewski Wojciech, Chudzińska Małgorzata, Zukow Walery, Sinkiewicz Władysław. Hypoglycaemia as a new cardiovascular risk factor. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(7):896-911. eISSN 2391-8306.

	<p>acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie (zlecenie 79/2019 w BIP AOTMiT). W AWA analitycy wskazali, że „populacja w badaniu COMPASS nie w pełni odpowiada wnioskowanej populacji. Oceniana interwencja miałyby być stosowana u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60ml/min) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies. Populacja w badaniu COMPASS obejmowała pacjentów z CAD, natomiast zawał serca występował jedynie u 62% pacjentów w grupie RVX+ADA oraz 63% w grupie ASA. Występowanie zaburzeń nerek nie było kryterium obowiązkowym u włączanych do badania pacjentów i występowało jedynie u 15% pacjentów włączonych do badania”.</p> <p>W oparciu o powyższe dane, wskazujące że populacja badana nie w pełni odpowiadała wnioskowanej, analitycy wskazali, że „w opinii analityków ze względu na wykazanie wyższej skuteczności w analizowanej interwencji w porównaniu z terapią standardową nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.</p> <p>Zmiana podejścia Agencji co do zastosowania art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji jest niepokojąca, gdyż stoi w sprzeczności z dwoma nierozłącznie powiązаныmi z postępowaniem administracyjnym zasadami, a w szczególności postępowaniem o objęcie refundacją leku, wynikającymi z art. 8 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Wynikającej z art. 8 ust. 1 Kpa zasady równego traktowania podmiotów (Organy administracji publicznej prowadzą postępowanie w sposób budzący zaufanie jego uczestników do władzy publicznej, kierując się zasadami proporcjonalności, bezstronności i równego traktowania); b) Wynikającej z art. 8 ust. 2 Kpa zasady stosowania tych samych rozstrzygnięć w takich samych stanach faktycznych i prawnych (Organy administracji publicznej bez uzasadnionej przyczyny nie odstępują od utrwalonej praktyki rozstrzygania spraw w takim samym stanie faktycznym i prawnym). <p>Biorąc pod uwagę powyższe uzasadnienie, a także wcześniejszą interpretację ustawy refundacyjnej przez Agencję, w opinii wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.</p>
--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹²

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer*	Uwagi
--------	-------

¹² 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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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

* 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.

