

**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 ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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 Konflikту 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 konflikту 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: Dorota Pisarczyk-Wiza

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

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 ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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)

Czego dotyczy DKI⁴:

- 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 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 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

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

możliwie zwięzły.

.....

.....

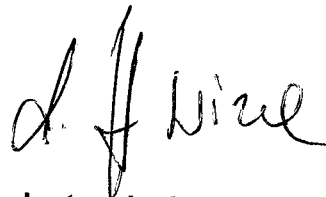
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

06.10.2021

Dr n. med. Dorota Pisarczyk-Wiza
specjalista chorób wewnętrznych
i diabetologii
5471479



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

06.10.2021

Dr n. med. Dorota Pisarczyk-Wiza
specjalista chorób wewnętrznych
i diabetologii
5471479



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
OT.4230.17.202 1	<p>Jako lekarz praktyk, diabetolog z 30letnim stażem oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii dla Wielkopolski negatywnie oceniam decyzję AOTMiT o odrzuceniu proponowanego rozszerzenia wskazań do refundacji dla grupy leków przeciwhiperglykemicznych z grupy agonistów receptora dla GLP1 (dulaglutyd).</p> <p>Uważam, że ta decyzja istotnie ogranicza dostęp chorych na cukrzycę typu 2 w Polsce do nowoczesnej, efektywnej i bezpiecznej terapii, dającej relatywne szanse na zmniejszenie śmiertelności, poprawę rokowania sercowo-naczyniowego, nefroprotekcję, korzystny wpływ na przebieg innych chorób jak otyłość, niealkoholowe stłuszczenie wątroby czy choroby neurodegeneracyjne, jak choroba Alzheimera czy choroba Parkinsona.</p> <p>Decyzja ta ogranicza dostęp większości chorych na cukrzycę typu 2 do życia z cukrzycą bez powikłań.</p> <p>Argumenty AOTMiT nie są w mojej opinii uzasadnione.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) „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.” – nie mogę się zgodzić z taką interpretacją faktów. W badaniu AWARD - 2 oceniano chorych z cukrzycą typu 2 (czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego), w wieku powyżej 50 lat oraz z długim ponad 9letnim czasem trwania choroby (czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego), niewyrównanych metabolicznie z HbA1c >8% (hiperglikemia - czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego), otyłych z BMI > 30kg/m2 (otyłość - czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego). Kryteria włączenia nie wykluczały pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W badaniu AWARD 2 wykazano przewagę skuteczności dulaglutylu nad insulina glargina U100. Porównanie tych dwóch leków: dulaglutyd – skuteczny, nie powoduje hipoglikemii, redukuje masę ciała, podawany raz w tygodniu, insulina – skuteczna, z dużym ryzykiem hipoglikemii, powodująca przyrost masy ciała, musi być podawana raz dziennie. 2) „Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższość

technologii wnioskowanej nad refundowaną technologią alternatywną w populacji wnioskowanej.”

– w analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania REWIND, które wpłynęło na zmianę rekomendacji dla leczenia chorych na cukrzycę typu 2 na świecie. Jest to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie REWIND (Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes), którego wyniki opublikowano w czasopiśmie „Lancet” w 2019 r. Badanie objęło 9901 pacjentów powyżej 50. roku życia z T2DM oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD). W trwającej ponad pięć lat obserwacji wykazano, że dulaglutyd podawany w iniekcjach raz w tygodniu spowodował istotną redukcję (w porównaniu z placebo) poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (MACE): ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udaru mózgu niezakończonych zgonem (12% vs. 13,4%, $p = 0,026$).

Korzystny efekt terapii obserwowano już w pierwszym roku badania. Co ważne, korzyści ze stosowania dulaglutylu odnieśli zarówno pacjenci z już rozpoznaną CVD, jak i osoby obciążone jedynie czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Co więcej, dulaglutyd prowadził do zmniejszenia, chociaż nieistotnego statystycznie, śmiertelności całkowitej (10,8% vs. 12%; HR 0,90; 95% CI: 0,80–1,01; $p = 0,067$) i śmiertelności sercowo-naczyniowej (6,4% vs. 7%; HR 0,91; 95% CI: 0,78–1,06; $p=0,21$).

W grupie otrzymującej dulaglutyd obserwowano również poprawę kilku innych parametrów: istotne obniżenie (vs. placebo) HbA1c (o 0,61%; 95% CI: 0,58–0,65; $p < 0,0001$), masy ciała (o 1,46 kg; 95% CI: 1,25–1,67; $p < 0,0001$), BMI (o 0,53 kg/m²; 95% CI: 0,46–0,61; $p < 0,0001$) oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (o 1,70 mmHg; 95% CI: 1,33–2,07; $p < 0,0001$). Obserwowano również niewielki, chociaż istotny statystycznie, wzrost częstości rytmu serca (o 1,87/min; 95% CI: 1,62–2,11; $p < 0,0001$), niemający jednak niekorzystnych konsekwencji sercowo-naczyniowych.

Należy podkreślić, że badanie REWIND różniło się kilkoma aspektami od innych badań dotyczących agonistów receptora GLP-1. Badanie to miało

	<p>najdłuższy czas obserwacji ze wszystkich dotychczas przeprowadzonych badań (5,4 roku vs. 1,3 do 3,8 roku), co pokazuje, że korzyści ze stosowania dulaglutynu utrzymują się długoterminowo. Istotne jest, że jest to pierwsze badanie, które potwierdziło, że dulaglutyn jest lepszy (superiority), a nie tylko nie gorszy (noninferiority) od placebo.</p> <p>Warto również zwrócić uwagę na charakterystykę chorych włączonych do badania: znaczącą większość stanowili pacjenci bez rozpoznanej dotychczas choroby sercowo-naczyniowej (68% vs. 0% do 27%) oraz największą liczbę badanych stanowiły kobiety (46% vs. 31 do 39%)</p> <p>Wyjściowa wartość HbA1c, wynosząca średnio 7,2% (vs. 7,7% do 8,7%), była najniższa w porównaniu z innymi badaniami.</p> <p>W związku z tym, że istotny odsetek przebadanej populacji stanowili chorzy jedynie z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wyniki tego badania wskazują na korzyści ze stosowania dulaglutynu w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Dotychczas tylko dulaglutyn wykazał najsilniejszy efekt w prewencji pierwotnej w całej klasie agonistówGLP-1.</p> <p>Wyniki badania REWIND sugerują, że dulaglutyn może być skuteczny w prewencji zarówno pierwotnej, jak i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2.</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
OT.4230.17.202 1	Pacjenci z cukrzycą typu 2 z reguły mają bardzo wysokie lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Decyzja o wyborze terapii w cukrzycy typu 2 w dobie najnowszych, znanych powszechnie dowodów naukowych,

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

	<p>wyników randomizowanych badań klinicznych oraz zaleceń opiniotwórczych towarzystw naukowych diabetologicznych (ADA/EASD, PTD) oraz kardiologicznych (ESC, PTK) powinna być podejmowana w oparciu o ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego i bezpieczeństwa chorego na cukrzycę w tym zakresie, niezależnie od ustalonego dla niego celu glikemicznego czy masy ciała pacjenta. Zaleca się jak najwcześniejsze dołączenie do metforminy leków z grupy agonistów receptora dla GLP1 i/lub flozyn biorąc pod uwagę spektakularne korzyści z takiej terapii dla chorych na cukrzycę, mającej na celu przede wszystkim zapobieganie powikłaniom tej choroby.</p> <p>Badania dotyczące agonistów rec. dla GLP-1 (LEADER, SUSTAIN 6, PIONEER6 i REWIND) pokazały, że cztery z nich (liraglutyd, semaglutyd, albiglutyd i dulaglutyd) istotnie zmniejszyły wystąpienie pierwotnego złożonego punktu końcowego (zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych).</p> <p>Niedawno opublikowana metaanaliza obejmująca ponad 56 tys. chorych z siedmiu randomizowanych badań: ELIXA (liksisenatyd), LEADER (liraglutyd), SUSTAIN-6 (semaglutyd), EXSCEL (eksenatyd), Harmony Outcomes (albiglutyd), REWIND (dulaglutyd) i PIONEER 6 (doustny semaglutyd) potwierdziła informacje o bezpieczeństwie i skuteczności tych leków. U chorych leczonych agonistami GLP-1 wykazano dwunastoprocentowe zmniejszenie ryzyka złożonego punktu końcowego MACE (obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał lub udar mózgu niezakończony zgonem) (HR 0,88; 95% CI: 0,82–0,94; p < 0,0001), zmniejszenie o 12% śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,88; 95% CI: 0,81–0,96; p = 0,003) oraz zmniejszenie ryzyka zawału serca (HR 0,9; 95% CI: 0,84–1,00; p = 0,043) i udaru mózgu (HR 0,84; 95% CI: 0,76–0,93; p < 0,0001) zakończonych i niezakończonych zgonem w porównaniu do osób leczonych placebo.</p> <p>Oprócz wpływu na układ inkretynowy agoniści GLP1 wpływają na poprawę niektórych parametrów sercowo-naczyniowych: nieznacznie obniżają skurczowe ciśnienie tętnicze, znacznie redukują masę ciała oraz wykazują bezpośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy, co może prowadzić do opisywanych wyników.</p> <p>Wyniki poszczególnych badań dotyczących agonistów GLP-1, jak również wspomniana metaanaliza, sugerują, że korzyści sercowo-naczyniowe wynikają z redukcji zdarzeń związanych z miażdżycą</p>
	<p>Jako wieloletni lekarz praktyk, biorąc pod uwagę powyższe wyniki uważam, że każdy chory na cukrzycę typu 2 powinien mieć możliwość skorzystania z terapii, która uważana jest za terapię ratującą życie.</p>

* 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
OT.4230.17.202 1	<p>Analiza ekonomiczna w moim przekonaniu nie powinna opierać się na porównaniu ceny dulaglutynu z ceną insuliny. Jest to błędne. Przede wszystkim dobową dawkę insuliny jest indywidualna i może się różnić pomiędzy poszczególnymi pacjentami o nawet kilkadziesiąt jednostek. Poza tym koszty stosowania insuliny to są również nieuwzględnione koszty np. igieł które są bardzo drogie i nier refundowane dla pacjentów i koszty wymaganej większej samokontroli (większe zużycie pasków). Ale przede wszystkim koszty insulinoterapii to koszty wynikające z leczenia i konsekwencji hipoglikemii !!! To koszty interwencji Zespołów Ratunkowych, pobyty na SOR, hospitalizacje, leczenie urazów czy leczenie powikłań kardiologicznych i neurologicznych spowodowanych ciężką hipoglikemią.</p> <p>Analizując wskazania do refundacji leków z grupy agonistów receptora dla GLP1 powinno się porównać koszty terapii inkretynowej z bardzo wysokimi kosztami leczenia powikłań cukrzycy takimi jak koszty leczenia zawałów serca, udarów mózgu czy dializoterapii. Uważam, że zawsze lepiej ale przede wszystkim taniej jest zapobiegać niż leczyć powikłania choroby.</p>

* 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
OT.4230.17.202 1	jak wyżej
	Dostęp chorych na cukrzycę typu 2 do terapii agonistami receptora dla GLP1 powinien skutkować istotnym i wymiernym zmniejszeniem wydatków budżetu podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na bardzo kosztowne procedury leczenia incydentów sercowo-naczyniowych oraz innych powikłań w tej populacji chorych.

* 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
OT.4230.17.202 1	<p>Podsumowując uważam, że ograniczenie dostępu chorych na cukrzycę typu 2 do terapii lekami z grupy agonistów dla receptora GLP1 jest wyrazem braku zrozumienia istoty choroby przewlekłej jaką jest cukrzycą typu 2. Dotychczasowe kryteria refundacji obejmują niewielką liczbę chorych i nie uwzględniają aktualnych rekomendacji i wyników badań naukowych.</p> <p>Liczba chorych na zaburzenia gospodarki węglowodanowej bardzo szybko się zwiększa. Priorytetem powinna być interwencja już na początku choroby, przy jej rozpoznaniu aby zminimalizować ryzyko ciężkich powikłań naczyniowych, które wpływają na wysoką śmiertelność w tej grupie, niską jakość życia ale też wiążą się z bardzo wysokimi kosztami leczenia i dużym obciążeniem finansowym dla budżetu podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.</p>

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