

Dulaglutyd (Trulicity®)
w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,
po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy
i pochodnej sulfonilomocznika
z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²

Uzupełnienie analiz HTA względem
wymagań minimalnych



Warszawa
sierpień 2017

Spis treści

1 Uwaga nr 1.....	4
2 Uwaga nr 2.....	7
3 Uwaga nr 3.....	11
4 Uwaga nr 4.....	12
5 Uwaga nr 5.....	13
6 Uwaga nr 6.....	15
7 Uwaga nr 7.....	19
8 Uwaga nr 8.....	22
9 Uwaga nr 9.....	23
10 Uwaga nr 10.....	24
11 Uwaga nr 11.....	25
12 Uwaga nr 12.....	26
Spis tabel	27
Piśmiennictwo.....	28

1 Uwaga nr 1

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

- a) *udział poszczególnych preparatów insuliny w rynku oraz koszty związane z nabyciem insuliny oraz pasków diagnostycznych oszacowano w oparciu o komunikat DGL dotyczący wartości refundacji leków wg kodów EAN dla okresu styczeń-listopad 2016, mimo dostępności w momencie złożenia wniosku komunikatu obejmującego styczeń-grudzień 2016 (publikacja komunikatu DGL 23.03.2017, wniosek złożono 28.04.2017)“.*
- b) *„w analizie klinicznej ocena bezpieczeństwa dulaglutytu (DUL) nie jest aktualna ze względu na niewystarczające przedstawienie ryzyka sercowo-naczyniowego:*
 - *z oceny bezpieczeństwa wykluczono badanie wtórne dotyczącą ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów stosujących dulaglutyd (DUL) – metaanalizę Ferdinand 2016 (powód wykluczenia „brak cech przeglądu systematycznego”), która w opinii Agencji ze względu na istotność ocenianego aspektu bezpieczeństwa powinna być uwzględniana w analizie,*
 - *pominięto informację o trwającym obecnie badaniu RCT REWIND (NCT01394952 w rejestrze Clinicaltrial.gov) mającym na celu ocenę wpływu DUL na ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (porównanie względem placebo, jednakże ze względu na istotność ocenianego aspektu bezpieczeństwa informacja o tym badaniu powinna znaleźć się w analizie klinicznej).“*

Ad a) Jak w każdej analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet, w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji komunikatów DGL co miesiąc oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur medycznych mogą ulegać niewielkim zmianom.

Uwzględnienie w analizach danych kosztowych pochodzących z komunikatu DGL z dn. 23 marca 2017 r. było niemożliwe do implementacji ze względu na brak technicznej możliwości wykorzystania danych. Jest to związane z wydłużonym procesem przeliczania wyników w oparciu o zewnętrzny model (w którym analizy są kolejkowane). Ponadto, ze względu na wysoką efektywność kosztową dulaglutytu (na poziomie dwukrotności PKB), aktualizacja kosztów miałaby pomijalnie mały wpływ na wyniki numeryczne analizy i nie miałaby wpływu na wnioskowanie. Przykładowo dla insuliny NPH w dawce 29,75 IU koszt przyjęty w modelu wynosił 678,04 PLN/rok z perspektywy NFZ i 726,36 PLN/rok z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. W przypadku uwzględnienia komunikatu DGL z dn. 23 marca 2017 r. za okres styczeń-grudzień 2016 koszt insuliny NPH wynosiłby 678,04 PLN/rok z perspektywy NFZ i 726,35 PLN/rok z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, co stanowi różnicę mniejszą niż 0,01% w stosunku do przyjętych wartości.

Ad b) Z oceny bezpieczeństwa wykluczono badanie wtórne Ferdinand 2016 ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia. Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dulaglutylu, które miały cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

W publikacji Ferdinand 2016 (N=6 010), której celem była ocena wystąpienia ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących dulaglutyd za pomocą metaanalizy wyników 9 randomizowanych badań klinicznych wykazano, iż dulaglutyd w porównaniu z aktywnym komparatorem (insuliną glargine, eksenatydem, sitagliptyną i metforminą) lub z placebo nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych – numeryczne wyniki dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego są na korzyść dulaglutylu (HR=0,63). Szczegółowe wyniki w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zaprezentowano w tabeli 1. Należy dodatkowo podkreślić, iż badanie Ferdinand 2016 nie zostało zaprojektowane do wykazania przewagi nad komparatorem i nie miało mocy statystycznej do wykazania takich przewag, w przeciwieństwie do badania REWIND (patrz niżej).

Tab. 1. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe z badania Ferdinand 2016.

Punkty końcowe	Komparatory N = 1353 n (%)	Dulaglutyd N = 2628 n (%)	HR Est. (adj. 98,02% CI)	p-value
MACE*	11 (0,81)	13 (0,49)	0,63 (0,24, 1,63)	0,255
Zgony z powody zdarzeń sercowo-naczyniowych	0 (0,00)	0 (0,00)	-	-
Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego	6 (0,44)	6 (0,23)	0,55 (0,14, 2,13)	0,308
Niezakończony zgonem udar	2 (0,15)	6 (0,23)	1,45 (0,22, 9,57)	0,639
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	4 (0,30)	1 (0,04)	0,13 (0,01, 1,81)	0,035

*MACE (ang. Major Adverse CV Event) – pierwszorzędowy punkty końcowy złożony ze zgonu z powody zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończonego zgonem udaru oraz hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Dodatkowo ocena wpływu dulaglutylu na ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe będzie kontynuowana w badaniu REWIND (ClinicalTrials.gov id. NCT01394952), które zostanie

zakończone w kwietniu 2019 r. Badanie ma na celu ocenę możliwości zmniejszenia częstości występowania poważnych schorzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z przebytymi wcześniej chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami naczyń lub chorobą nerek lub u pacjentów narażonych na co najmniej dwa czynniki ryzyka sercowo-naczyniowe i przyjmujących inne leki przeciwcukrzycowe (stała dawka 0, 1 lub 2 doustnych leków obniżających stężenie glukozy ± podstawowa insulina przez ≥ 3 miesiące; 600 pacjentów zrekrutowanych do badania nie przyjmowało wcześniej leku przeciwcukrzycowego. Kryteria włączenia do badania obejmowały; osoby w wieku od 50 do 54 lat musiały mieć wcześniej rozpoznaną chorobę układu sercowo-naczyniowego, a osoby w wieku 55-59 lat musiały mieć wcześniej rozpoznane choroby układu sercowo-naczyniowego lub inne choroby układu krążenia lub nerek; osoby w wieku ≥ 60 lat były włączone do badania, jeśli wystąpiły u nich wcześniej choroby sercowo-naczyniowe, inne choroby naczyniowe lub nerkowe lub co najmniej 2 inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego).

2 Uwaga nr 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

b) niewystarczające uzasadnienie przyjęcia insuliny bazowej jako głównego komparatora – w APD w Rozdz. 3.3 uzasadnienie wyboru komparatora jest zbyt ogólne, brak odniesienia się do konkretnych zapisów wytycznych PTD 2017 przedstawionych w jednym we wcześniejszych rozdziałów APD, brak odniesienia się do akarbozy, która zgodnie z wytycznymi PTD 2017 (APD Rozdz. 2.1.7.2) mogłaby stanowić komparator dla dulaglutylu i jest refundowana we wskazaniu cukrzyca.”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted Header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ad b) **Insuliny bazowe** to grupa preparatów, które są wskazane we wszystkich wytycznych, jako opcja terapeutyczna stosowana po nieskuteczności stosowania leków przeciwcukrzycowych oraz jako grupa leków, która powinna być rozpatrywana łącznie. Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy LAA, bez wcześniejszego leczenia NPH. Mimo to, w analizie klinicznej przyjęto, iż komparatorem dla dulaglutyd może być każdy preparat z grupy insulin bazowych. Ponadto mając na uwadze, że preparaty z grupy LAA mają uznane przewagi względem NPH (*Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.*) wykazanie przewagi dulaglutyd nad LAA będzie oznaczało przewagę nad NPH.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2017 kładą nacisk na konieczność uwzględnienia w farmakoterapii cukrzycy dwóch mechanizmów patogenetycznych choroby tj. insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny. Leczenie powinno być dostosowane do postępującego charakteru schorzenia (intensyfikacja leczenia).

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3-6 miesiącach do kolejnego etapu. Postępowanie farmakologiczne składa się z kilku etapów:

Etap I - monoterapia:

- modyfikacja stylu życia, zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą;
- w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4, lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR- γ (pioglitazonu).

Etap II – terapia doustna skojarzona:

- opcja 2a zakłada dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub **agonisty receptora GLP-1**), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR- γ ;
- opcja 2b (terapia trójlekowa) zakłada stosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, **agoniści receptora GLP-1**, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- γ .

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

Etap III: obejmuje insulinoterapię prostą (głównie insulina bazowa – insulina NPH, analog długodziałający) i zakłada możliwość kontynuowania metforminy, szczególnie w przypadku chorych z nadwagą.

Etap IV: insulinoterapia złożona z możliwością kontynuacji metforminy, szczególnie w przypadku chorych z nadwagą.

Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy (stosowanej najczęściej w początkowych etapach leczenia) można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez dulaglutyd, szczególnie że terapia analizowanym analogiem GLP-1 jest rozpoczynana na kolejnych etapach leczenia.

Małe zużycie akarbozy i niewielkie obciążenia dla płatnika potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy). W badaniu tym, akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu **skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z MET u 0,6%.**

Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla dulaglutylu.

3 Uwaga nr 3

„AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit c Rozporządzenia) – kryteria selekcji dla punktów końcowych nie były predefiniowane, powstały w oparciu o włączone do przeglądu badania AWARD-2 i AWARD-6 (AKL Rozdz. 2.2., 3.1).”

Ze względu na niepewny dostęp do badań przeprowadzonych w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, jaką jest populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem (dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²), w pierwszym etapie wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej, tj. w populacji chorych z cukrzycą typu 2, a w drugim etapie z wstępnie wybranych badań, wyszukiwano badań o kryteriach jak najbardziej spójnych z celem analizy.

Ponadto w analizie klinicznej analizowano punkty końcowe, które mają najbardziej istotny wpływ na finalną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu. Oceniane punkty końcowe, zostały wskazane w tabeli 1 w analizie klinicznej. Odpowiednie odwołanie do tabeli 1 znajduje się w rozdziale 3.1 Kryteria włączenia.

4 Uwaga nr 4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Uwaga nr 5

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W kryteriach włączenia jako komparator uzupełniający uwzględniono „preparaty z grupy agonistów receptora GLP-1”, do których należą liraglutyd i eksenatyd, jednak do przeglądu nie włączono badania porównującego dulaglutyd z eksenatydem (AWARD-1) i nie podano powodu jego wykluczenia.”

Ze względu na podobny **mechanizm działania liraglutydu i eksenatydu oraz przewagę w zakresie redukcji stężenia HbA1c, a także poziomu glukozy na czczo liraglutydu nad eksenatydem** (Rek. nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 Prezesa AOTMIT¹), przyjęto założenie, iż przedstawienie dodatkowo wyników dotyczących porównania dulaglutydu z eksenatydem z badania AWARD-1 nie wpłynie istotnie na kluczowe wyniki i wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutydu w analizie klinicznej (AK). Zgodnie z wynikami badania AWARD-1 dulaglutyd jest lekiem skuteczniejszym niż placebo i eksenatyd w zakresie kontroli glikemicznej przy akceptowalnej tolerancji leczenia i profilu bezpieczeństwa.

Wyniki badania AWARD-1

- **Kontrola glikemii**
 - Zmiany średnich najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej (SE) dla poszczególnych preparatów:
 DUL 1,5 mg: $-1,51 \pm 0,06\%$ ($-16,5 \pm 0,7$ mmol/mol),
 DUL 0,75 mg: $-1,30 \pm 0,06\%$ ($-14,2 \pm 0,7$ mmol/mol),
 EXE: $-0,99 \pm 0,06\%$ ($-10,8 \pm 0,7$ mmol/mol),
 PLA: $-0,46 \pm 0,08\%$ ($-5,0 \pm 0,9$ mmol/mol).
 Obie dawki dulaglutydu były istotnie statystycznie lepsze od placebo po 26 tygodniach ($p < 0,001$) oraz istotnie statystycznie lepsze od eksenatydu po 26 i 52 tygodniach ($p < 0,001$).
 - W grupie dulaglutydu w dawce 0,75 mg i 1,5 mg istotnie statystycznie większe odsetki pacjentów osiągnęły docelowy poziom HbA1c w porównaniu z eksenatydem i placebo ($p < 0,001$).
- **Hipoglikemia**
 - W ciągu 26 i 52 tygodni całkowita częstość występowania hipoglikemii była mniejsza u pacjentów otrzymujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg niż u pacjentów otrzymujących eksenatyd.
 - U pacjentów leczonych dulaglutydem nie stwierdzono ciężkiej hipoglikemii.
- **Zdarzenia niepożądane**
 - Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego w przypadku dulaglutydu były nudności, wymioty i biegunka. Zdarzenia te były przeważnie łagodne i umiarkowane.

„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, 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 ≥ 35 kg/m², w ramach odrębnej grupy limitowej.

(...) Dodatkowo dowiedziono przewagi liraglutylu nad eksenatydem pod względem redukcji stężenia HbA1c, a także poziomu glukozy na czczo.

6 Uwaga nr 6

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Wyniki badania AWARD-2 przedstawione w Tab. 22 AKL określono jako wartości średnie i średnie zmiany, tymczasem są to średnie najmniejszych kwadratów i zmiany średnich najmniejszych kwadratów; w Tab. 29 nie określono, że wyniki dotyczące parametrów lipidowych to mediany (Giorgino 2015 – Supplementary data).”

Uwaga została uwzględniona w tabeli 3 i 4, zgodnie z poniższym.

Tab. 3. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – gospodarka węglowodanowa i lipidowa, w okresie 52-tyg i 78-tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	52-tyg		78-tyg		
			Wartość początkowa (SD)	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Zmiana (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
Insulina na czczo, pmol/L	DUL 1,5 mg	273	114,4 (9,4)	18,1 (107,4)	nd	11,2 (107,4)	nd
	GLA	262	-	-		-	
Glukagon na czczo, pmol/L	DUL 1,5 mg	273	17,5 (9,1)	-3,9 (7,77)	0,00 [-1,30; 1,30]	-3,6 (7,77)	0,10 [-1,20; 1,40]
	GLA	262	19,4 (10,3)	-3,9 (7,61)		-3,7 (7,61)	
Parametry lipidowe [Q1, Q3], mediana							
TC, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	4,56 [3,83; 5,31]	-0,08 [-0,50; 0,42]	nd	0,02 [-0,42; 0,49]	nd
	GLA	262	4,40 [3,81; 5,08]	0,04 [-0,34; 0,42]		0,02 [-0,36; 0,49]	
LDL, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	2,41 [1,81; 3,16]	-0,05 [-0,39; 0,44]	nd	0 [-0,38; 0,42]	nd
	GLA	262	2,33 [1,79; 2,95]	0,03 [-0,21; 0,39]		0,03 [-0,23; 0,48]	
HDL, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	1,14 [0,98; 1,37]	0,00 [-0,11; 0,10]	nd	0 [-0,11; 0,1]	nd
	GLA	262	1,18 [1,01; 1,35]	-0,03 [-0,13; 0,08]		-0,04 [-0,13; 0,08]	
TG, mmol/L	DUL 1,5 mg	273	1,75 [1,21; 2,40]	0,03 [-0,38; 0,36]	nd	0,05 [-0,34; 0,50]	nd

Tab. 4. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA - kontrola glikemii w okresie 52-tyg i 78 tyg.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg			78-tyg		
				Średnie najmniejszych kwadratów (SD) 52-tyg	Zmiany średnich najmniejszych kwadratów (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Średnie najmniejszych kwadratów (SD) 78-tyg	Zmiany średnich najmniejszych kwadratów (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
HbA1c, %	DUL 1,5 mg	273	8,20 (1)	7,05 (1)	-1,08 (0,99)	-0,45 [-0,62; -0,28]	7,23 (bd)	-0,90 (1,16)	-0,31 [-0,50; -0,12]
	GLA	262	8,10 (1)	7,05 (1)	-0,63 (0,97)		7,54 (bd)	-0,59 (1,13)	
HbA1c, mmol/mol	DUL 1,5 mg	273	65,9 (11)	53,6 (12)	-11,8 (11,57)	-4,90 [-6,84; -2,96]	bd	-9,8 (13,22)	-3,30 [-5,52; -1,08]
	GLA	262	65,0 (10)	58,5 (11)	-6,9 (11,33)		bd	-6,5 (12,95)	
FSG, mg/dL	DUL 1,5 mg	273	165 (49)	135 (41)	-27 (49,57)	5,00 [-3,32; 13,32]	bd	bd†	nd
	GLA	262	163 (48)	130 (42)	-32 (48,56)		bd	bd†	
SMPG, mg/dL (przed porannym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	159 (42)	125 (25)	-29 (33,05)	8,00 [2,46; 13,54]	128 (27)	-25 (33,05)	13,00 [7,46; 18,54]
	GLA	262	158 (41)	118 (23)	-37 (32,37)		116 (26)	-38 (32,37)	
SMPG, mg/dL (2h po porannym posiłku)	DUL 1,5 mg	273	199 (59)	154 (40)	-40 (49,57)	-4,00 [-12,32; 4,32]	156 (42)	-38 (49,57)	3,00 [-5,32; 11,32]
	GLA	262	198 (55)	158 (46)	-36 (48,56)		151 (45)	-41 (48,56)	

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg			78-tyg		
				Średnie najmniejszych kwadratów (SD) 52-tyg	Zmiany średnich najmniejszych kwadratów (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Średnie najmniejszych kwadratów (SD) 78-tyg	Zmiany średnich najmniejszych kwadratów (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
SMPG, mg/dL (przed popołudniowy m posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	161 (53)	128 (33)	-31 (49,57)	-6,00 [-14,32; 2,32]	129 (33)	-29 (49,57)	-5,00 [-13,32; 3,32]
	GLA	262	158 (47)	133 (39)	-25 (48,56)		132 (39)	-24 (48,56)	
SMPG, mg/dL (2h po popołudniowy m posiłku)	DUL 1,5 mg	273	186 (58)	150 (38)	-30 (49,57)	-5,00 [-13,32; 3,32]	152 (35)	-28 (49,57)	-5,00 [-13,32; 3,32]
	GLA	262	181 (53)	154 (40)	-25 (48,56)		156 (39)	-23 (48,56)	
SMPG, mg/dL (przed wieczornym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	166 (53)	130 (32)	-30 (49,57)	-11,00 [-19,32; -2,68]	135 (30)	-24 (49,57)	-4,00 [-12,32; 4,32]
	GLA	262	157 (48)	138 (41)	-19 (48,56)		136 (36)	-20 (48,56)	
SMPG, mg/dL (2h po wieczornym posiłku)	DUL 1,5 mg	273	192 (59)	152 (37)	-36 (49,57)	-10,00 [-18,32; -1,68]	152 (36)	-36 (49,57)	-10,00 [-18,32; -1,68]
	GLA	262	185 (54)	159 (43)	-26 (48,56)		159 (44)	-26 (48,56)	
SMPG, mg/dL (pora snu)	DUL 1,5 mg	273	179 (53)	143 (35)	-33 (49,57)	-10,00 [-18,32; -1,68]	145 (33)	-30 (49,57)	-8,00 [-16,32; 0,32]
	GLA	262	173 (49)	150 (38)	-23 (48,56)		151 (45)	-22 (48,56)	
SMPG, mg/dL	DUL 1,5 mg	273	149 (44)	123 (26)	-21 (33,05)	5,00	124 (28)	-21 (33,05)	5,00

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	52-tyg			78-tyg		
				Średnie najmniejszych kwadratów (SD) 52-tyg	Zmiany średnich najmniejszych kwadratów (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *	Średnie najmniejszych kwadratów (SD) 78-tyg	Zmiany średnich najmniejszych kwadratów (SD)	DUL vs GLA, MD [95% CI] *
(3:00 rano lub 5h po porze snu)	GLA	262	147 (38)	118 (28)	-26 (32,37)	[-0,54; 10,54]	118 (29)	-26 (32,37)	[-0,54; 10,54]
SMPG, mg/dL (dziennie 2h po posiłku)	DUL 1,5 mg	273	192 (49)	152 (33)	-35 (33,05)	-6,00 [-11,54; -0,46]	154 (31)	-34 (49,57)	-4,00 [-12,32; 4,32]
	GLA	262	188 (45)	157 (36)	-29 (32,37)		155 (38)	-30 (48,56)	

HbA1c - hemoglobina glikowana;

FSG - stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*);

SMPG - własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *self-monitored plasma glucose*).

†w okresie 78 tygodni leczenie glarginą w porównaniu z dulaglutidem 1,5 mg spowodowało większy spadek FSG; *wyniki na podstawie obliczeń własnych.

7 Uwaga nr 7

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



8 Uwaga nr 8

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań oraz tych oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1, 3 Rozporządzenia) dla wartości użyteczności stanów zdrowotnych i dla średniej dawki insuliny glargine.”

W niniejszej analizie uwzględniono wartości użyteczności zgodnie z przeglądem systematycznym Beaudet 2014¹⁰ (w przypadku nudności uwzględniono utratę użyteczności raportowaną w badaniu Matza 2007¹¹; uwzględniono także utratę użyteczności związaną ze wzrostem BMI powyżej 25 kg/m² raportowaną w badaniu Bagust 2005¹²), gdyż zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) „jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego. W ramach analizy wrażliwości założono brak utraty użyteczności związanej z hipoglikemią i wzrostem BMI.

W analizie podstawowej jako komparator dla dulaglutyny przyjęto insulinę NPH, natomiast porównanie z długodziałającymi analogami insuliny przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Nie jest w pełni zasadne zatem przeprowadzenie analizy wrażliwości do analizy wrażliwości jaką jest porównanie z długodziałającymi analogami insuliny, co uniemożliwia testowanie zmiany dawki długodziałających analogów insuliny na wyniki analizy. Zmiana dawki insuliny NPH w szerokim zakresie (18-40IU; scenariusze SA12 i SA13 analizy wrażliwości) nie wpływa jednak istotnie na wyniki końcowe i wnioskowanie.

9 Uwaga nr 9

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

11 Uwaga nr 11

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

Spis tabel

Tab. 1. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe z badania Ferdinand 2016.	5
Tab. 3. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – gospodarka węglowodanowa i lipidowa, w okresie 52-tyg i 78-tyg.....	15
Tab. 4. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA – kontrola glikemii w okresie 52-tyg i 78 tyg.	16

Piśmiennictwo

¹ Rekomendacja nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutide) roztwór do wstrzykiwań we wkładzie 2 x 3 ml 6 mg/ml, kod EAN 5909990718207, we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, poniewodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m².

[Redacted text block]

¹⁰ Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014 Jun;17(4):462-70.

¹¹ Matza L.S, Boye K.S, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr J.M., et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research* 2007;16(7):1251-65.

¹² Bagust A, McEwan P. Guidelines for Computer Modeling of Diabetes and Its Complications Response to American Diabetes Association Consensus Panel. *Diabetes care* 2005;28(2):500.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]