



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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>

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.12.2017

Data ukończenia: 31 sierpnia 2017

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma 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:** Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>ACE</b>	American College Of Endocrinology
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADS</b>	Australian Diabetes Society
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMF</b>	Organizacja medycznych towarzystw naukowych (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>Bd</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	Współczynnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CJD</b>	Kanadyjskie stowarzyszenie na rzecz cukrzycy (ang. Canadian Diabetes Association)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis)
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
<b>DET</b>	Insulina detemir
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DPP-4</b>	Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EMPA</b>	Empagliflozyna
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FPG</b>	Poziom glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose)
<b>GLA</b>	Insulina glargine
<b>GLP-1</b>	Glukagonopodobny petyd-1
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HDL</b>	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. International Diabetes Federation)

<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa (ang. International Unit)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAA</b>	Długodziałające analogi insuliny
<b>LDL</b>	Lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LIR</b>	Liraglutyd
<b>MD</b>	Różnica średnich
<b>MET</b>	Metformina
<b>mITT</b>	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>Nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHCI</b>	National Health Care Institute
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	Number needed to treat
<b>NPH</b>	Insulina izofanowa (ang. Neutral Protamine Hagedorn)
<b>OAD</b>	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. oral anti-diabetic drugs)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefit Advisory Committee, Australia
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PPAR-γ</b>	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów
<b>PPG</b>	Poziom glukozy po posiłku (ang. postprandial plasma glucose)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
<b>RACPG</b>	The Royal Australian College of General Practitioners
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka
<b>SBP</b>	Cięnienie tętnicze skurczowe (ang. systolic blood pressure)
<b>SGLT-2</b>	Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SUL</b>	Pochodne sulfonilomocznika
<b>TC</b>	Cholesterol całkowity

<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TG</b>	Trójglicerydy
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>VLDL</b>	Lipoproteina bardzo małej gęstości (ang. very low density lipoprotein)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
4.3.	Komentarz Agencji .....	44
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>46</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	57
5.4.	Komentarz Agencji .....	57
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>59</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	63
6.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>66</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>67</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>70</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>72</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>76</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>79</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>80</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>83</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.06.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.380.2017.6.MC

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Victoza (liraglutyd), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml, EAN: 5909990718207
  - Wnioskowane wskazanie:

Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, 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.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Novo Nordisk A/S

Novo Alle

DK-2880 Bagsvaerd

Dania

---

Wnioskodawca

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

ul. 17 Stycznia, 45B

02-146 Warszawa

Polska

---







### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Victoza (liraglutyd), roztwór do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml, EAN: 5909990718207
<b>Kod ATC</b>	A10BX07
<b>Substancja czynna</b>	Liraglutyd
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz 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 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.
<b>Dawkowanie</b>	W celu poprawienia tolerancji w żołądku i jelitach dawka początkowa wynosi 0,6 mg liraglutylu na dobę. Po upływie co najmniej tygodnia dawkę należy zwiększyć do 1,2 mg. Dla części pacjentów korzystne może okazać się zwiększenie dawki z 1,2 mg do 1,8 mg i w zależności od odpowiedzi klinicznej, po upływie co najmniej jednego tygodnia dawkę można zwiększyć do 1,8 mg w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Dbowe dawki większe niż 1,8 mg nie są zalecane. Produkt leczniczy Victoza może być dołączony do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika lub metforminą skojarzoną z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową.
<b>Droga podania</b>	Leku Victoza nie należy podawać dożylnie lub domięśniowo. Lek Victoza podawany jest raz na dobę o dowolnej porze, niezależnie od posiłków i może być wstrzykiwany podskórnie w okolicę brzucha, uda lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Lepiej jest jednak wstrzykiwać lek Victoza w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Liraglutyd to analog GLP-1 wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1, który wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Na receptor GLP-1 działa natywny GLP-1, endogenny hormon należący do inkretyn, który wzmacnia glukozozależne wydzielanie insuliny w komórkach beta trzustki. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, liraglutyd ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny odpowiedni do podawania raz na dobę. Po podaniu podskórnym, profil wydłużonego działania leku opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy własnymi cząsteczkami, które spowalnia wchłanianie; wiązaniu z albuminą oraz większą stabilnością enzymatyczną wobec enzymów: peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4) i neutralnej endopeptydazy (NEP), co powoduje długi okres półtrwania w osoczu. Działanie liraglutylu jest związane ze specyficzną interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której następuje wzrost cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP). Liraglutyd stymuluje wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy. Jednocześnie zmniejsza nadmierne wydzielanie glukagonu, również w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka. Liraglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia łaknienia i podaży kalorii. GLP-1 jest fizjologicznym regulatorem apetytu i spożycia pokarmu, ale dokładny mechanizm działania nie został do końca wyjaśniony. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie obwodowe liraglutylu prowadzi do jego wychwytu w określonych obszarach mózgu biorących udział w regulacji apetytu, gdzie liraglutyd poprzez specyficzną aktywację receptora GLP-1, zwiększa kluczowe sygnały sytości i zmniejsza kluczowe sygnały głodu, co prowadzi do zmniejszania masy ciała.

Źródło: ChPL Victoza

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	02.07.2009, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Victoza jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu uzyskania kontroli glikemii w: Monoterapii U pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, w przypadku gdy stosowanie tylko diety i wysiłku fizycznego nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii. Terapii skojarzonej W skojarzonym leczeniu z doustnymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi i (lub) z insuliną bazową, w przypadku, gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Victoza

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Victoza we wnioskowanym wskazaniu był oceniany w Agencji dwa razy. W 2010 r. Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie liraglutylu, jako świadczenia gwarantowanego. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponowała zastosowanie 50% odpłatności i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn – eksenatylu.

W 2013 roku Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości rekomendowali objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza 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>. Zarówno Rada jak i Prezes Agencji zwrócili uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie (obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr z dnia 23 września 2013 r</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> 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 $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> , w ramach odrębnej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie:</u> <b>Prezes Agencji</b> , przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że oceniany produkt leczniczy, należący do analogów GLP-1, stanowi uzupełnienie dla leków hipoglikemicznych i jest stosowany w trzeciej linii terapii u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leków pierwszorazowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że liraglutyd może przyczynić się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością, ponieważ wykazuje przewagę nad insuliną glargine pod względem redukcji stężenia HbA1c, wskaźnika BMI a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Dodatkowo dowiedziono przewagi liraglutylu nad eksenatylem pod względem redukcji stężenia HbA1c, a także poziomu glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutylu był porównywalny do jego komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%). Z uwagi na inny mechanizm działania niż długodziałające analogi insuliny, lek powinien być finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Victoza (liraglutide)</b> 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<math>\geq</math>8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI<math>\geq</math>35 kg/m<sup>2</sup>, w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny [redacted] ze względu na fakt, [redacted], Rada uznaje za niewystarczającą. Równocześnie Rada zwraca uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, to znaczy uzyskano obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Liraglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących uzupełniającą grupę leków hipoglikemicznych. Według dostępnych danych klinicznych leki z tej grupy mogą być stosowane jako leki drugo- i trzeciorzędowe u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać właściwej kontroli glikemii przy pomocy leków pierwszorzędowych (metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). Dostępne dane wskazują, że analogi GLP-1, w tym liraglutyd mogą przyczynić się do redukcji masy ciała pacjentów z nadwagą lub otyłością. W badaniach klinicznych wykazano, że wykazuje przewagę nad insuliną glarginę pod względem redukcji stężenia HbA1c, BMI, a także zmian profilu lipidowego w populacji docelowej. Ponadto liraglutyd okazał się skuteczniejszy od innego analogu GLP-1, eksenatydu pod względem redukcji stężenia HbA1c a także poziomu glukozy na czczo. Profil bezpieczeństwa liraglutytu był porównywalny do komparatorów. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi liraglutyd (w terapii trójlekowej) powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 6 miesięcy u pacjentów, u których podczas terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%) co znalazło odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych dotyczących stosowania analogów GLP-1 (NICE 2010).</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>uznaje za zasadne</b> zakwalifikowanie leku <b>Victoza (liraglutyd)</b>, roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Victoza jest lekiem podawanym w iniekcjach podskórnych, należącym do nowej grupy leków – inkretyn, wykazujących lepszą od pochodnych sulfonilomocznika skuteczność w terapii cukrzycy, mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi - stężeniem HbA1c i poziomem glikemii w surowicy krwi. Ze względu na krótkie doświadczenie z omawianym produktem leczniczym Rada proponuje zastosowanie 50% odpłatności i wpisanie na listę leków refundowanych po obniżeniu przez producenta kosztu DDD do poziomu innego leku z grupy inkretyn - eksenatydu.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym;
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz 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.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne leku

Wnioskodawca wnosi o refundację leku Victoza 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>. Według ChPL liraglutyd jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z doustnymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi i/lub z insuliną bazową, w przypadku gdy produkty te w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, a także w monoterapii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane. Dodatkowo refundacja produktu będzie kontynuowana wyłącznie u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpi obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii. Jednakże, zgodnie z Rekomendacją Prezesa AOTMiT dla Victozy (nr 129/2013) oraz wytycznymi klinicznymi terapia tym lekiem powinna być kontynuowana u pacjentów, którzy po 6 miesiącach (nie po 12 miesiącach) uzyskają odpowiedź na leczenie, przejawiającą się redukcją poziomu HbA1c przynajmniej o 1% oraz redukcją masy ciała przynajmniej o 3%. Zapis ten pojawił się ww. Rekomendacji Prezesa AOTMiT, ponieważ wówczas we wnioskowanym wskazaniu dotyczącym Victozy nie dodano informacji o kontynuacji terapii.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Victoza, będzie on dostępny w aptece na receptę przy odpłatności ryczałtowej.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, zgodnie z którym lek zostaje zakwalifikowany do odpłatności ryczałtowej, jeżeli wymaga stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla pacjenta przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnosi o utworzenie dla leku Victoza odrębnej grupy limitowej w ramach katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej). Zdaniem wnioskodawcy nie zostały spełnione kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, zgodnie z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” ponieważ obecnie nie ma leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu spełniających kryteria zawarte w ww. artykule.

W 2013 roku Rada Przejrzystości rekomendowała objęcie refundacją leku Victoza w obrębie wspólnej grupy limitowej z długodziałającymi analogami insuliny (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 201/2013 z dnia 23 września 2013 r.). Jednocześnie Prezes Agencji zwrócił uwagę, że ze względu na odmienny mechanizm działania liraglutylu powinien on zostać objęty refundacją w ramach nowej grupy limitowej.

W opinii analityków w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Victoza zasadne jest utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku.

## Instrument dzielenia ryzyka

We wniosku refundacyjnym dla Victozy w 2013r.

W opinii analityków zasadne wydaje się aby refundację leku Victoza ograniczyć do tych pacjentów, u których skuteczność działania leku zostanie wykazana po 6 miesiącach stosowania terapii, co jest zgodne z wytycznymi NICE 2017.

## 3.2. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty pochodzą z wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017), chyba że zaznaczono inaczej.

### Definicja

*Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (PTD 2017).*

*Cukrzyca typu 2 to najczęściej występujący na świecie typ cukrzycy. Wyróżnia się dwie przyczyny cukrzycy typu 2: jedna to upośledzenie wydzielania insuliny, na które wpływ mają różne czynniki genetyczne, druga to oporność na działanie insuliny (insulinooporność), której przyczyną mogą być zarówno czynniki genetyczne, jak i otyłość (Katra 2017).*

### Klasyfikacja

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy według WHO (PTD 2017):

#### 1. Cukrzyca typu 1

- autoimmunologiczna,
- idiopatyczna.

#### 2. Cukrzyca typu 2

##### 3. Inne specyficzne typy cukrzycy

- genetyczne defekty czynności komórki β,
- genetyczne defekty działania insuliny,
- choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki,
- endokrynopatie,
- leki i substancje chemiczne,
- infekcje,
- rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,
- inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą.

#### 4. Cukrzyca ciążowa

### Klasyfikacja ICD-10

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (Cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością):
  - osób dorosłych
  - typu dorosłych u osób młodych [MODY]
  - bez skłonności do ketozy
  - stabilna
  - **typu II**
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

### **Epidemiologia**

*Chorobowość na cukrzycę 2 typu w Polsce waha się na poziomie 1,6-4,7%, przy czym znane są doniesienia o wyższej chorobowości w populacjach miejskich. Średnio chorobowość wynosi 3,5% (wg WHO), zapadalność szacowana jest na ok. 200/100 000 osób/rok. Wiek zachorowania na cukrzycę typu 2 to na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób (>75 r.ż. zwiększa się do >120). 70% zgonów jest spowodowana powikłaniami sercowo-naczyniowymi (AWA AOTM-OT-4350-13/2016).*

### **Rokowanie**

*Cukrzyca jest chorobą postępującą, jej rozwój przebiega stopniowo. Na początku mamy do czynienia z otyłością oraz genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem produkcji i/lub wydzielania insuliny (Katra 2017).*

*Długotrwałe utrzymywanie się hiperglikemii przyczynia się do powstawania powikłań mikro- i makro-naczyniowych. Konsekwencją tych powikłań jest ślepotą, niewydolność nerek czy amputacje kończyn. Najczęściej występują zdarzenia sercowo-naczyniowe, ryzyko ich jest dwukrotnie większe niż u zdrowych osób. Powikłania sercowo-naczyniowe mogą odpowiadać za 80% zgonów wśród chorych na cukrzycę. Nawracające epizody hipoglikemii także zwiększają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, neurologicznych i mikronaczyniowych. Występowanie ciężkich hipoglikemii zwiększa ryzyko zgonu ponad dwukrotnie w porównaniu z pacjentami u których nie dochodzi do tego typu zdarzeń.*

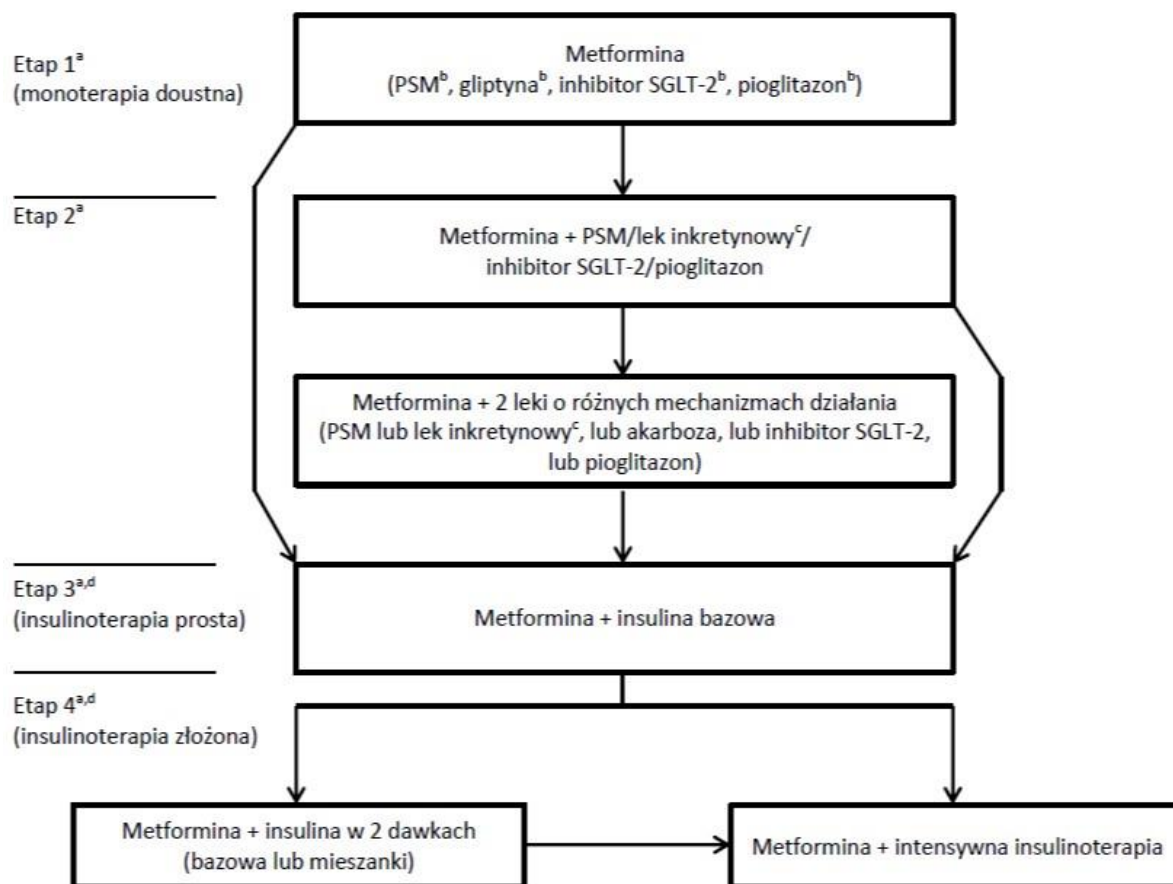
*Aby nie narażać pacjenta na stan przetrwałej hiperglikemii oraz na epizody hipoglikemii, istotne jest właściwe leczenie pacjenta od momentu rozpoznania choroby (Ratajczak 2014).*

### **Leczenie**

*Leczenie cukrzycy typu 2 jest kompleksowe i wymaga stosowania równocześnie kilku metod. Należą do nich metody nefarmakologiczne, czyli edukacja, leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny, także leczenie farmakologiczne. Ponadto konieczne jest leczenie czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a u chorych z powikłaniami cukrzycy konieczne jest odpowiednie ich leczenie (Katra 2017).*



Rysunek 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2017)



PSM — pochodna sulfonilomocznika

<sup>a</sup> na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; <sup>b</sup> w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; <sup>c</sup> agonista receptora GLP-1 lub gliptyna; <sup>d</sup> istnieje możliwość kojarzenia z insuliną także innych — oprócz metforminy — leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją

Rysunek 2. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2017)

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	Inhibitor alfa-glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPAR $\gamma$	Inhibitory SGLT-2
<b>Efekt/mechanizm</b>	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielania insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu
<b>Siła działania hipoglikemizującego</b>	Duża	Duża	Słaba	Duża	Duża	Duża	Duża
<b>Insulina w osoczu</b>	↓	↑↑	↔	↑↑	↑	↓	↓
<b>Cholesterol frakcji LDL</b>	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
<b>Cholesterol frakcji HDL</b>	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
<b>Triglicerydy</b>	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔
<b>Masa ciała</b>	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔	↑	↓
<b>Ryzyko hipoglikemii</b>	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Działania niepożądane</b>	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotne nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
<b>Przeciwwskazania</b>	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Choroby przewodu pokarmowego	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Niewydolność nerek

## Hemoglobina glikowana (HbA1c)

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego odsetek HbA1c nie może być podstawą ustalenia rozpoznania cukrzycy i w Polsce jest on stosowany tylko do monitorowania leczenia (Katra 2017). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznaje się w oparciu o oznaczenia stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej.

Zgodnie z wytycznymi PTD 2017 wartość HbA1c odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia.

Oznaczenia HbA1c należy wykonywać raz w roku u pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, osiągających cele leczenia. U pacjentów nieosiągających celów leczenia lub tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA1c co najmniej raz na kwartał. (...)

Przy interpretacji wyników oznaczeń HbA1c należy uwzględnić czynniki interferujące, takie jak zmiany czasu przeżycia erytrocytów, hemoglobinopatie, chemiczne modyfikacje hemoglobiny, które mogą utrudnić lub uniemożliwić ich wykorzystanie (PTD 2017).

Tabela 6. Związek między wartością HbA1c a średnim stężeniem glukozy w osoczu (wg Katra 2017 i PTD 2017)

Wartość HbA1c [%]	Średnie stężenie glukozy w osoczu (zakres)	
	[mg/dl]	[mmol/l]
5	97 (76–120)	5,4 (4,2–6,7)
6	126 (100–152)	7,0 (5,5–8,5)
7	154 (123–185)	8,6 (6,8–10,3)
8	183 (147–217)	10,2 (8,1–12,1)
9	212 (170–249)	11,8 (9,4–13,9)
10	240 (193–282)	13,4 (10,7–15,7)
11	269 (217–314)	14,9 (12,0–17,5)
12	298 (240–347)	16,5 (13,3–19,3)

## Masa ciała a cukrzyca

W cukrzycy typu 2 podstawowym celem terapii jest utrzymanie optymalnej kontroli metabolicznej choroby, redukcja nadmiaru masy ciała i utrzymanie pożądanej masy ciała chorego. W związku z tym — poza wyżej wymienionymi zaleceniami — podstawowe znaczenie ma całkowita kaloryczność diety, dostosowana do wieku, aktualnej masy ciała oraz aktywności fizycznej osoby chorej. (...)

Zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% w porównaniu z masą wyjściową przynosi wymierną poprawę kontroli glikemii (PTD 2017).

Tabela 7. Klasyfikacja otyłości wg WHO (w oparciu o BMI) wg Wąsowski 2013.

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Klasyfikacja WHO
< 18,5	niedowaga
18,5-24,9	norma
25,0-29,9	nadwaga
30,0-34,9	otyłość I°
35,0-39,9	otyłość II°
≥40,0	otyłość III° (olbrzymia)

## Chirurgia metaboliczna

Chirurgia metaboliczna jest efektywną metodą leczenia otyłości i schorzeń towarzyszących, w szczególności cukrzycy typu 2. (...)

Zasady kwalifikacji do zabiegów z zakresu chirurgii metabolicznej

1. Zabieg z zakresu chirurgii metabolicznej należy rozważyć u każdego chorego na cukrzycę typu 2 ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, body mass index) > 35 kg/m<sup>2</sup>, zwłaszcza przy współistnieniu dodatkowych

schorzeń towarzyszących, na przykład nadciśnienia tętniczego zaburzeń lipidowych. W szczególności należy rozważyć kwalifikację do zabiegów z zakresu chirurgii metabolicznej, gdy cukrzyca typu 2 i otyłość słabo poddają się terapii farmakologicznej i behawioralnej.

2. Kwalifikację do zabiegu z zakresu chirurgii metabolicznej rekomenduje się u każdego chorego z BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> i cukrzycą typu 2. (...) PTD 2017

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ w latach: 2015, 2016, 2017 (pierwsza połowa) odnotowano odpowiednio 1 899 994, 1 956 594, 1 648 867 pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia z cukrzycą insulinoniezależną (rozpoznanie ICD-10 E11). Jednoczesne występowanie otyłości (rozpoznanie ICD-10 E66) odnotowano w tych latach u 34 811, 38 277 oraz 30 127 chorych. Należy zwrócić uwagę, że populacja ze współistniejącymi rozpoznaniem ICD-10: E66 i E11 jest populacją szerszą niż wnioskowana. Rozpoznanie E11 – cukrzyca insulinoniezależna jest rozpoznaniem szerszym niż wnioskowana cukrzyca typu 2, a rozpoznanie E66 – otyłość wg klasyfikacji WHO dotyczy pacjentów od BMI  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>, podczas gdy wnioskowana populacja to pacjenci z BMI  $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>.

Pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia, z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66 przyjmujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0 (metformina i pochodne sulfonilomocznika) odnotowano 10 505, 12 897, 11 842 w kolejnych latach.

Pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia, z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66 przyjmujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1 tj. hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny) ludzkich odnotowano 5 204, 6 231, 5 238 w kolejnych latach.

Pacjentów w wieku powyżej 18 roku życia, z rozpoznaniem E11 oraz rozpoznaniem współistniejącym E66 przyjmujących leki z grupy limitowej 14.3 tj. hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny odnotowano 1 081, 1 745, 1 841 w kolejnych latach.

Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że populacja docelowa nie powinna przekroczyć 27 000 pacjentów rocznie (oszacowanie przy założeniu, że do 90% spośród wszystkich chorych z wnioskowanym wskazaniem stosowałoby wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją).

Dane uzyskane od NFZ oraz eksperta klinicznego zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 8 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych**

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10:	2015	2016	2017 (pierwsza połowa)
	E11 - Cukrzyca insulinoniezależna	1 899 994	1 956 594	1 648 867
	Łącznie E11 - Cukrzyca insulinoniezależna i E66 - Otyłość	34 811	38 277	30 127
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących jednocześnie leki z grupy limitowej 15.0 i 16.0	10 505	12 897	11 842
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących insuliny NPH (leki stanowiące część grupy limitowej 14.1)	5 204	6 231	5 238
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących leki z grupy limitowej 14.3	1 081	1 745	1 841
<b>Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz</b> <b>Ordynator Oddziału Klinicznego Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych</b> <b>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie</b>				
	Obecna liczba chorych w Polsce	30 000		
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 000		
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	do 90% (tj. 27 000)		

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.html>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie (<http://www.cukrzyca.info.pl>, <http://www.idf.org>, <http://www.ispad.org>, <http://www.diabetes.org>, <http://www.easd.org>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2 sierpnia 2017. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji postępowania klinicznego.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017), podobnie jak najnowsze rekomendacje zagraniczne (ADA 2017, NICE 2017) są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie nefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Wyrównanie metaboliczne pacjenta z cukrzycą to nie tylko wyrównanie gospodarki węglowodanowej, ale także wyrównanie gospodarki lipidowej i skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2, na każdym etapie jej leczenia, pozostaje metformina. Lek ten stanowi także bazę dla wszystkich schematów terapii skojarzonej, chyba że występują specyficzne przeciwwskazania do jej stosowania lub nietolerancja.

Stosowanie liraglutylu, stanowiącego analog GLP-1, wytyczne PTD 2017 i ADA 2017 dopuszczają już na drugim etapie leczenia (terapia skojarzona, dwulekowa, najczęściej na bazie metforminy). Z kolei wytyczne NICE dopuszczają stosowanie analogów GLP-1 dopiero na III etapie leczenia (terapia trójlekowa) dodając zastrzeżenie, iż kontynuacja stosowania tej grupy leków uzależniona jest od pozytywnej odpowiedzi metabolicznej uzyskanej w ciągu 6 miesięcy (definiowanej jako redukcja masy ciała o min. 3% w stosunku do wartości wyjściowej oraz redukcja HbA1c o min. 1%).

PTD 2017, ADA 2017 oraz NICE 2017 zwracają uwagę, iż istotnym argumentem w wyborze konkretnych schematów leczenia jest pozahipoglikemiczne działanie leków (plejotropowe, nie związane bezpośrednio z regulacją stężenia glukozy), zwłaszcza w kontekście redukcji śmiertelności ogólnej oraz sercowo-naczyniowej. Wytyczne ADA 2017 zalecają, aby w przypadku pacjentów z wieloletnią cukrzycą typu 2 i współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą przy intensyfikacji leczenia rozważyć przede wszystkim liraglutyl (analog GLP-1) lub empagliflozynę (inhibitor SGLT-2). Podobną rekomendację stawiają polscy specjaliści. Wytyczne PTD 2017 zwracają jednocześnie uwagę na możliwe ograniczenia w stosowaniu niektórych leków wynikające z braku ich refundacji. Dotyczy to przede wszystkim najnowszych grup: inhibitorów SGLT-2 oraz analogów GLP-1. Wytyczne NICE 2017 zwracają ponadto uwagę, iż analogi GLP-1 są szczególnie wskazane w przypadku współistnienia otyłości i jej powikłań.

Najnowsze wytyczne (ADA 2017, NICE 2017, PTD 2017) wyraźnie podkreślają konieczność indywidualizacji schematów leczenia cukrzycy tak, aby uzyskać schemat optymalnie koherentny nie tylko z klinicznymi obciążeniami danego pacjenta, ale także odpowiedni dla jego wieku, aktywności zawodowej, rokowania czy wreszcie wygody.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>PTD 2017 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/ycprv2ux">https://tinyurl.com/ycprv2ux</a></p>	<p><u>Najważniejsze rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2 (oprócz przypadków gdy jest źle tolerowana lub przeciwwskazana) [A].</li> <li>• Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca należy dodać drugi lek doustny, <b>agonistę GLP-1</b> lub insulinę bazalną. Decyzji nie należy odkładać o czas dłuższy niż 3-6 miesięcy [A].</li> <li>• U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz MET efekt ten wykazano dla <b>niektórych leków z grupy GLP-1</b> i jednego leku z grupy SGLT-2 [A].</li> </ul> <p><u>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</u></p> <p><u>Etap I (monoterapia)</u> – redukcja masy ciała, ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z przyjmowaniem metforminy. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy alternatywnie monoterapia jednym z wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitor DPP-4 (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń),</li> <li>• inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń),</li> <li>• agonista PPAR-γ (pioglitazon, przeciwwskazany w niewydolności serca).</li> </ul> <p><u>Etap II (terapia doustna skojarzona):</u></p> <p><u>IIa</u> – modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa na bazie metforminy w jednym z przedstawionych poniżej schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub <b>agonista receptora GLP-1</b>),</li> <li>• metformina + inhibitor SGLT-2,</li> <li>• metformina + agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p><u>IIb</u> – modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy, do której należy dołączyć leki o różnych mechanizmach działania spośród następujących grup [E]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitor α-glukozydazy (akarboza),</li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• <b>agonista receptora GLP-1</b>,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III.</p> <p><u>Etap III – (insulinoterapia prosta)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (insulina bazowa – NPH lub analogi insuliny długodziałających) z ewentualną kontynuacją metforminy (zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze).</p> <p><u>Etap IV – (insulinoterapia złożona)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją leczenia metforminą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + insulina w 2 dawkach (bazowa lub mieszanki insuliny)</li> <li>• metformina + intensywna insulinoterapia.</li> </ul> <p>Brak skutecznego wyrównania metabolicznego u pacjenta stosującego metforminę w skojarzeniu z insulinoterapią jest wskazaniem do uzupełnienia schematu leczenia o jeden z wybranych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub <b>agonista receptora GLP-1</b>),</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p>Przy doborze leków wchodzących w skład schematu leczenia skojarzonego należy kierować się pozaglikemicznymi właściwościami cząsteczek i preferować te, co do których dysponujemy dowodami z dużych, randomizowanych badań klinicznych odnośnie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej (dotyczy niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej,</p> <p>[B] – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych lub rejestru,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ADA 2017 (USA)</b></p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y7jsatx2">https://tinyurl.com/y7jsatx2</a></p>	<p><i>[C] – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań,</i>  <i>[E] – Stanowisko eksperckie lub doświadczenie kliniczne,</i>  <i>Brak informacji o poziomie dowodów.</i></p> <p>Podstawą leczenia cukrzycy na każdym jego etapie jest modyfikacja stylu życia (postępowanie nefarmakologiczne, rozumiane przede wszystkim jako redukcja masy ciała, implementacja zaleceń dietetycznych oraz aktywność fizyczna dostosowana do możliwości i stanu ogólnego pacjenta).</p> <p><u>Monoterapia:</u> lekiem z wyboru jest metformina [A], chyba że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c <math>\geq 9\%</math> - rozważ stosowanie od początku terapii dwulekowej,</li> <li>• HbA1c <math>\geq 10\%</math>, glikemia <math>\geq 300</math> mg/dL lub istotne objawy kliniczne hiperglikemii – rozważ od początku stosowanie złożonego schematu iniekcyjnego [E].</li> </ul> <p><u>Terapia dwulekowa [A]:</u> schemat leczenia metformina + inne lek spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• tiazolidinediony,</li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• <b>agonista receptora GLP-1,</b></li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• insulina bazowa.</li> </ul> <p><u>Terapia trójlekowa:</u> schemat leczenia metformina + 2 inne leki spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• tiazolidinediony,</li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• <b>agonista receptora GLP-1,</b></li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• insulina bazowa.</li> </ul> <p>Z zastrzeżeniem, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1 oraz insuliny bazowej z pochodnymi sulfonilomocznika. W doborze konkretnego schematu leczenia decydować powinna indywidualna ocena pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego [E]. W tym kontekście wytyczne zwracają uwagę na korzystne wyniki badań dotyczących metforminy, <b>liraglutynu</b> i empagliflozyny, a także na potencjalnie korzystny wpływ pioglitazonu i inhibitorów alfa-glukozydazy.</p> <p><u>Złożony schemat iniekcyjny:</u></p> <p>Wyjściowo zwykle metformina +/- inny lek przeciwhiperglikemiczny + insulina bazowa, w przypadku braku zadowalającego wyrównania metabolicznego konwersja do schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jak wyżej + 1 iniekcja insuliny szybko działającej przed najbardziej obfitym posiłkiem,</li> <li>• jak wyżej + <b>agonista GLP-1,</b></li> <li>• zamiana na schemat z zastosowaniem 2 iniekcji mieszanek insulinowych,</li> <li>• indywidualna ocena wskazań do innego schematu insulinoterapii, np. basal-bolus lub 2x iniekcja mieszanki + bolus szybko działającej insuliny przed posiłkiem.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>[A] – Dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, metaanalizy</i>  <i>[B] – Dodatkowe dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych</i>  <i>[C] – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań</i>  <i>[E] – Opinie ekspertów lub doświadczenie kliniczne</i>  <i>Brak informacji o poziomie dowodów.</i></p>
<p><b>NICE 2017 (Wielka Brytania)</b></p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y7kpv5nq">https://tinyurl.com/y7kpv5nq</a></p>	<p><u>Etap I: Monoterapia.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą.</li> </ul> <p>Stopniowe zwiększanie standardowej dawki przez okres kilku miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zastąpienie metforminy o standardowym uwalnianiu metforminą o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ inhibitorami DPP-4,</li> <li>○ pioglitazonem (antagonista PPAR-<math>\gamma</math>),</li> <li>○ pochodnymi sulfonilomocznika,</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>o w przypadku wybranych chorych do rozważenia zastosowanie inhibitorów SGLT-2.</p> <p><u>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia.</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory DPP-4,</li> <li>• pioglitazon,</li> <li>• pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitor SGLT-2.</li> </ul> <p>Terapię u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy zastąpić jednym z wymienionych schematów dwulekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor DPP-4 + pioglitazon,</li> <li>• inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika.</li> </ul> <p>W wybranych przypadkach można rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem jednego z wymienionych powyżej oraz inhibitora SGLT-2.</p> <p><u>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia.</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nie insulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• metformina + pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika.</li> </ul> <p>Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia <b>analogu GPL-1</b>, którego zastosowanie należy rozważyć w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości. Zastosowanie analogów GLP-1 przy BMI &lt; 35 kg/m<sup>2</sup> można rozważyć także w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała. Kontynuacja leczenia analogami GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 miesięcy uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja HbA1c o min. 1 p.p.,</li> <li>• redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i analogi GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>W wybranych przypadkach również na tym etapie leczenie można rozważyć terapię trójlekową z zastosowaniem jednego z inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Alternatywą dla postępowania opisanego powyżej jest rozpoczęcie na tym etapie insulinoterapii.</p> <p>W przypadku nieskuteczności dwulekowego schematu leczenia u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy wdrożyć insulinoterapię.</p> <p><u>Etap IV: Insulinoterapia.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór schematu insulinoterapii oraz rodzaju stosowanych insulin należy uzależnić od indywidualnych wskazań,</li> <li>• przy braku przeciwwskazań lub nietolerancji należy rozważyć kontynuację stosowania metforminy,</li> <li>• należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperlipidemicznych.</li> </ul> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>AACE/ACE 2017 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y9y7y3zq">https://tinyurl.com/y9y7y3zq</a></p>	<p>Rekomendacje podkreślają rolę zmiany stylu życia w terapii cukrzycy typu 2, ale wskazują, że zmiany te nie powinny wpływać na opóźnienie włączenia farmakoterapii. Docelowe wartości stężenia HbA1c powinny być wyznaczane w sposób zindywidualizowany, uwzględniający wiele czynników, w tym choroby współistniejące. Również dobór leczenia powinien opierać się na indywidualnej analizie charakterystyki pacjenta i właściwości poszczególnych interwencji.</p> <p>Postępowanie w cukrzycy typu 2 (kolejność występowania leków odpowiada hierarchii zaleceń):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etap I (HbA1c &lt;7,5%): monoterapia jednym z następujących leków: metformina, <b>agonista GLP-1</b>, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</li> <li>• etap II (wyjściowe HbA1c <math>\geq</math>7,5% lub &gt;9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: <b>agonista GLP-1</b>, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</li> <li>• etap III (wyjściowe HbA1c &gt; 9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii dwulekowej) – metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: <b>agonista GLP-1</b>, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), inhibitor DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</li> <li>• etap IV (nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię.</li> </ul> <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c &gt; 9,0% i występują objawy cukrzycy – należy rozpocząć insulinoterapię w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p>W rekomendacjach wskazano na potencjalnie korzystny efekt <b>liraglutynu</b> i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca oraz <b>agonistów GLP-1</b>, tiazolidynedionu w średnich dawkach (możliwy efekt redukcji ryzyka udaru) i kolesewelamu w miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>RACGP 2016 (Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wytyczne przygotowano zgodnie z polityką konfliktu interesów RACGP, którą można znaleźć na stronie: <a href="http://www.racgp.org.au/suport/policies/organisations">http://www.racgp.org.au/suport/policies/organisations</a></p>	<p>Leczenie prowadzące do zmniejszenia poziomu HbA1c powinno zostać rozpoczęte od modyfikacji stylu życia. W dalszej kolejności do terapii włączane są leki [A].</p> <p>Algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia: metformina stanowi pierwszą linię leczenia, chyba że jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Alternatywnie u pacjenta można zastosować: sulfonilomocznik, DPP-4, SGLT-2, insulinę, akarbozę lub tiazolidynedion.</li> <li>• II linia: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii (jeśli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). Sulfonilomocznik jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonilomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: DPP-4, SGLT-2. Alternatywnie można zastosować <b>GLP-1</b>, insulinę, akarbozę, tiazolidynedion,</li> <li>• III linia: należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie <b>agonisty receptora GLP-1</b> lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion [B], następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>o pacjent na terapii trójlekowej: zamiana <math>\geq</math> 1 leku doustnego na <b>GLP-1</b> lub insulinę lub inny lek doustny,</li> <li>o pacjent przyjmuje <b>agonistę receptora GLP-1</b>: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną insulinową,</li> <li>o pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub <b>GLP-1</b> lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>W rekomendacjach wskazano na możliwe korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 i <b>agonistów receptora GLP-1</b> w populacji pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem jej rozwoju. Jakkolwiek zaznaczono, iż brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków.</p> <p>W wytycznych wskazano również szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapia obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lipidów we krwi i leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> [A] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej we wszystkich przypadkach, [B] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej w większości przypadków, [C] – Dowody wskazujące na konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji, [D] – Słaby poziom dowodów i konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji, <u>Poziom dowodów.</u> I – Dowody uzyskane z przeglądów systematycznych i badań poziomu drugiego,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>II – Dowody uzyskane z randomizowanych badań klinicznych (RCT),</i>  <i>III-1 – Dowody uzyskane z badań pseudo-RCT,</i>  <i>III-2 – Dowody uzyskane z badań: nierandomizowanych, kliniczno-kontrolnych, kohortowych lub badań ITS z grupą kontrolną,</i>  <i>III-3 – Dowody uzyskane z niekontrolowanych badań porównawczych: historycznych badań kontrolnych, dwóch lub więcej badań jednoramiennych, badań ITS bez grupy kontrolnej</i>  <i>IV – Serie przypadków</i>  <i>PP (practice point) – Opinie ekspertów lub komisji eksperckich.</i></p>
<p><b>ADS 2016 (Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u>  Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana).  Druga linia terapii: jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA1c <math>\leq 7\%</math> (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> </ul> <p>Trzecia linia terapii po kolejnych 3 miesiącach jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie <b>agonisty receptora GLP-1</b>.</p> <p>Czwarta linia terapii. Jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent na terapii trójlekowej: zamiana <math>\geq 1</math> leku doustnego na <b>agonistę receptora GLP-1</b> lub insulinę lub inny lek doustny,</li> <li>• pacjent przyjmuje <b>GLP-1</b>: zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną insulinową,</li> <li>• pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub <b>GLP-1</b> lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>).</li> </ul> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>Prescrire 2015 (Francja)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u>  Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina. Wśród terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia metforminą w cukrzycy typu 2 wymienia się m.in.: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydowe, repaglinid lub insuliny bazowe. Do insuliny bazowych należą insuliny NPH (insulina ludzka i insulina izofanowa) oraz nowsze insuliny długodziałające (glargina, detemir, degludec).</p> <p>Analogi <b>GLP-1</b> wymieniane są jako możliwa terapia skojarzona z metforminą w przypadku nieosiągnięcia docelowego poziomu glikemii we wcześniejszym leczeniu.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>SIGN 2014 (Szkocja)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u>  Deklaracje konfliktu interesów dostępne są na prośbę w SIGN.</p>	<p>Osiągnięcie poziomu HbA1c <math>\leq 7\%</math> (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro i makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> (48 mmol/mol). Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczone indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Etap I: Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina (terapia z wyboru u osób z nadwagą) [A],</li> <li>• pochodne sulfonilomocznika (u pacjentów bez nadwagi lub u pacjentów z nadwagą, którzy nie tolerują metforminy) [A].</li> </ul> <p>Etap II: Terapia dwulekowa. Włączenie dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodnych sulfonilomocznika (terapia z wyboru) [A],</li> <li>• tiazolidynodionów (pioglitazon) [A],</li> <li>• DPP-4.</li> </ul> <p>Etap III: Terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/pochodne sulfonilomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiazolidynodionów (pioglitazon) lub DPP-4 [A],</li> <li>• leków z grupy <b>analogów receptora GLP-1</b> (eksenatyd lub liraglutyd) [A],</li> <li>• raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA). Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej),</li> <li>• W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótkodziałające insuliny posiłkowe [A].</li> </ul> <p><u>Poziom dowódów:</u>  1++ - Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędów</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>1+ - Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</p> <p>1 - Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu</p> <p>2++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>2+ - Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</p> <p>2 - Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>3 - Opisy lub serie opisów przypadków</p> <p>4 - Opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</p> <p>[B] - Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+</p> <p>[C] - Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++</p> <p>[D] - Dane z poziomu 3 lub 4; lub ; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+</p>
<p><b>AWMF 2014 (Niemcy)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano danych o konflikcie interesów</p>	<p>Zaleca się stosowanie metforminy jako terapii pierwszego rzutu [A]. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują metforminy lub mają przeciwwskazania do jej stosowania zalecane są pochodne sulfonilomocznika [A].</p> <p>Jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku, jako terapię drugiego rzutu zaleca się włączenie do metforminy jednego z leków: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, inhibitora SGLT-2, pioglitazonu, inhibitora <math>\alpha</math>-glukozydazy lub insuliny bazowej [B].</p> <p>Jako terapię trzeciego rzutu zaleca się włączyć <b>agonistę GLP-1</b> lub insulinoterapię [B].</p> <p><b>Liraglutyd</b> jest zalecany u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii pomimo leczenia z jednym lub dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, ale nie u pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii w terapii insuliną bazową.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – mocna rekomendacja</p> <p>[B] – rekomendacja</p> <p><u>Brak poziomu dowodów.</u></p>
<p><b>CJD 2013 Kanada</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> W wytycznych nie przedstawiono listy zgłoszonych konfliktów interesów. Załączono jednak informacje o sposobie postępowania ze zgłoszonymi przez członków zespołu roboczego konfliktami interesów podczas przygotowywania wytycznych. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/yc9u7a56">https://tinyurl.com/yc9u7a56</a></p>	<p>Rekomendacje podkreślają konieczność indywidualizacji terapii.</p> <p>I linia leczenia: jeśli nie istnieją przeciwwskazania – metformina [A, 1A] lub jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, insulina, akarboza, tiazolidynedion.</p> <p>II linia leczenia: należy włączyć metforminę, jeśli nie stosowano jej w I linii leczenia i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania. Zazwyczaj do metforminy w II linii leczenia dołączane są poch. sulfonilomocznika. Jeśli pochodne sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub są nietolerowane, można zastosować: inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, <b>GLP-1</b>, insulinę, akarbozę, glitazon [D].</p> <p>III linia leczenia: należy rozważyć terapię potrójną lub dodanie insuliny. Można dołączyć jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2, <b>GLP-1</b>, insulina, akarboza, glitazon. Zamiast insuliny NPH, stosowanej łącznie z lekami przeciwhiperglykemicznymi, można stosować długodziałające analogi (detemir lub glargina) w celu obniżenia ryzyka ciężkiej lub nocej hipoglikemii [A, 1A].</p> <p>IV linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gdy u pacjenta dotychczas stosowano terapię potrójną można zamienić 1 doustny lek hipoglikemizujący na <b>agonistę receptora GLP-1</b> lub insulinę lub inny lek doustny,</li> <li>• Gdy u pacjenta stosuje się <b>agonistę receptora GLP-1</b> należy zamienić na/dodać insulinę bazalną lub dwufazową,</li> <li>• Gdy u pacjenta nie stosuje się insuliny, należy dodać inhibitor SGLT-2 lub <b>agonistę receptora GLP-1</b> lub insulinę bazalną.</li> </ul> <p><u>Poziom siły dowodów:</u></p> <p>1A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wysokiej jakości badania RCT</p> <p>1B – Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe z bezsprzecznymi dowodami</p> <p>2 – Badania RCT i przeglądy systematyczne, które nie spełniają warunków poziomu 1</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>3 - <i>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe, przeglądy systematyczne badań poziomu 3</i></p> <p>4 – <i>Inne badania.</i></p> <p><u><i>Siła rekomendacji:</i></u></p> <p><i>[A] – Poparte badaniami z poziomu 1,</i></p> <p><i>[B] – Poparte badaniami z poziomu 2,</i></p> <p><i>[C] – Poparte badaniami z poziomu 3,</i></p> <p><i>[D] – Poparte badaniami z poziomu 4 lub konsensusem.</i></p>
<p><b>IDF 2012 (Międzynarodowe)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Terapia pierwszej linii: lekiem z wyboru jest metformina (jeśli nie jest przeciwwskazana). Podstawowym przeciwwskazaniem u pacjentów w wieku podeszłym jest upośledzenie czynności nerek. Alternatywnie można rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodnych sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitorów DPP-4.</li> </ul> <p>Szczególną uwagę należy zwracać na potencjalne interakcje między lekami.</p> <p>Terapia drugiej linii: terapię metforminą należy uzupełnić poprzez dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodnej sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitora DPP-4,</li> <li>• wdrożyć insulinoterapię.</li> </ul> <p>Terapia trzeciej linii: należy wybrać jeden ze schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trzy leki doustne o odmiennych mechanizmach działania (lub zamiana stosowanych wcześniej grup leków)</li> <li>• insulinoterapia w układzie baza lub mieszanki insulinowe</li> <li>• wdrożenie <b>agonisty receptora GLP-1</b></li> </ul> <p><u><i>Brak siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></u></p>

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana, DPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy, SGLT-2 – inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy, GLP-1 – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1, LAA – długodziałające analogi insuliny

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta dotyczącą stosowania produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Według prof. dr hab. n. med. Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz insulinoterapia jest aktualnie najczęściej stosowaną technologią medyczną u pacjentów po niepowodzeniu terapii MET+SUL i obecnie nie są dostępne inne alternatywne opcje terapeutyczne.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

<b>Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz</b> <b>Ordynator Oddziału Klinicznego Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych</b> <b>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie</b>	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Insulinoterapia</i>
Odsetek pacjentów stosujących - aktualnie	<i>90%</i>
Odsetek pacjentów stosujących – w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<i>brak odpowiedzi</i>
Technologia najtańsza	<i>brak odpowiedzi</i>
Technologia najskuteczniejsza	<i>brak odpowiedzi</i>
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	<i>Obecnie stosowaną terapią u pacjentów z opisanej grupy jest insulinoterapia, nie jest obecnie dostępna alternatywna opcja terapeutyczna.</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich:
  - Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum,
  - Insulini injectio neutralis,
  - Insulinum aspartum,
  - Insulinum glulisinum,
  - Insulinum humanum,
  - Insulinum isophanum,
  - Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis,
  - Insulinum lisprum, injectio neutralis;
- 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin<sup>1</sup>
  - Insulinum detemirum,
  - Insulinum glargine;
- 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika:
  - Gliclazidum,
  - Glimepiridum,
  - Glipizidum;
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon.

Szczegółowe dane dotyczące produktów leczniczych znajdujących się na wykazie leków refundowanych w leczeniu cukrzycy przedstawione zostały w zał. nr 8 do niniejszej AWA.

Z danych uzyskanych od NFZ za 2016 rok wynika, iż wśród osób z cukrzycą oraz otyłością (rozpoznanie wg ICD-10 E11 i E66 łącznie), leki z grupy 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich (NPH) oraz leki z grupy 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin (LAA) stosowało łącznie 7 976 pacjentów. Udział poszczególnych grup leków wynosi odpowiednio 78% w przypadku insulin NPH oraz 22% dla insulin LAA. Ponadto od stycznia 2017 do refundacji trafił produkt leczniczy Toujevo należący do grupy długodziałających analogów insulin (insulina glargine), aczkolwiek posiada on niewielki procent udziału w rynku.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) we wnioskowanym wskazaniu wskazał insulinę NPH oraz insulinę glargine.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

---

<sup>1</sup> Wskazanie: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Insulina NPH	Technologia refundowana, zgodna z wytycznymi i stosowana w praktyce klinicznej. W związku z brakiem badań <i>head-to-head</i> dla insuliny NPH i liraglutylu, przyjęto założenie konserwatywne o większej skuteczności insuliny glargine od insuliny NPH na podstawie Rekomendacji Prezesa AOTMiT z 2013 roku dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2. Wyższa skuteczność LIR nad GLA będzie wskazywać również na dominację nad NPH	Analitycy nie zgłaszają uwag do wybranego komparatora. Wnioskodawca wnosi o refundację LIR w III linii leczenia cukrzycy typu 2, czyli w tej samej linii leczenia, w której według PTD stosowana jest insulina. Analitycy nie kwestionują założenia przez wnioskodawcę większej skuteczności GLA od insuliny NPH, jednak zwracają uwagę, że jest to ograniczenie analizy.
Insulina glargine	Równorzędna opcja terapeutyczna dla insuliny NPH zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pozytywna rekomendacja AOTMiT, dostępne badanie bezpośrednio porównujące z liraglutylem	W opinii analityków wybór komparatora jest zasadny, jednak należy zwrócić uwagę, że GLA refundowana jest dopiero w przypadku niepowodzenia leczenia insuliną NPH przez min. 6 miesięcy.

### Komentarz Agencji:

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym PTD, umiejscawiają analogi GLP-1 (w tym, m.in. liraglutyd), w II i III linii leczenia. Wnioskodawca wnosi o objęcie refundacją liraglutylu tylko w III linii leczenia, ponieważ zgodnie z przedstawionymi danymi preferowanym wyborem w drugiej linii jest terapia skojarzona metforminy z pochodnymi sulfonylomocznika. Zgodnie z wytycznymi PTD w III linii leczenia cukrzycy typu 2 stosowana jest również insulina bazowa (insulina NPH oraz analogi długodziałające – insulina glargine i insulina detemir). Zarówno insulina NPH, jak i insuliny długodziałające znajdują się na liście leków refundowanych w Polsce. Należy mieć jednak na uwadze, że jak wspomniano wyżej wskazanie refundacyjne insulin długodziałających jest węższe niż wskazanie refundacyjne dla insuliny NPH. Analitycy nie kwestionują wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów.

Istnieją bezpośrednie badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu i insuliny glargine jednak brak jest badań bezpośrednio porównujących liraglutyd i insuliny NPH. W związku z powyższym powołując się na wyniki raportu HTA dla insuliny glargine ocenianego przez AOTMiT w 2013 r. (Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.) wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, że wyższość kliniczna liraglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH. Zgodnie z przytoczoną Rekomendacją: „wyniki przeprowadzonych badań klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA<sub>1c</sub>>8%), jej zamiana na podawanie insuliny glargine prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia”. Analitycy nie kwestionują założenia przez wnioskodawcę porównywalnej skuteczności NPH i GLA, jednak zwracają uwagę, że jest to ograniczenie analizy.

Innym analogiem insulin długodziałających refundowanych w Polsce jest insulina detemir, która nie została uwzględniona w grupie komparatorów dla liraglutylu. Swoją decyzję wnioskodawca argumentuje brakiem badań bezpośrednio porównujących liraglutyd i insulinę detemir, a także powołuje się na Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r., zgodnie z którą insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią w stosunku do insuliny detemir. Zdaniem wnioskodawcy wyniki bezpośredniego porównania liraglutylu i insuliny glargine będącej reprezentantem analogów długodziałających są wystarczające do oceny liraglutylu. Zgodnie z ww. Rekomendacją stosowanie insuliny glargine w porównaniu z insuliną detemir w schematach skojarzonych z OAD „istotnie statystycznie przyczynia się do osiągnięcia docelowej glikemii u większego odsetka pacjentów (...) przy porównywalnym wpływie na poziom HbA<sub>1c</sub> (...)”, co zdaniem analityków Agencji stanowi argument przemawiający za słusznością założeń i argumentacji wnioskodawcy. Jednak należy pamiętać, że stanowi to pewne ograniczenie analizy.

Potencjalnym komparatorem jest również refundowana w Polsce akarboza, będąca inhibitorem  $\alpha$ -glukozydazy. Jednak ze względu na ograniczone stosowanie akarbozy (wg przedstawionych danych sprzedaż tego leku wynosi 4% łącznej liczby sprzedanych opakowań OAD) wnioskodawca nie uwzględnił tego leku jako komparatora. Zdaniem Agencji przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają takie podejście.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania liraglutynu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Poniżej przedstawiono tabelę przedstawiającą zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia z przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Jeżeli nie zaznaczono inaczej kryteria dotyczą zarówno przeglądu badań randomizowanych i badań skuteczności praktycznej.

**Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (jeżeli nie zaznaczono inaczej kryteria dotyczą zarówno przeglądu badań randomizowanych i skuteczności praktycznej)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<p><u>Przeгляд badań randomizowanych:</u> Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej MET + SUL, bez uwzględnienia wyjściowego poziomu HbA1c, BMI oraz liczby i rodzaju OAD stosowanych wraz z liraglutynem i komparatorami</p> <p><u>Przeгляд badań skuteczności praktycznej:</u> Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej MET + SUL, bez uwzględnienia wyjściowego poziomu HbA1c oraz BMI</p>	<p><u>Przeгляд badań randomizowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odmienna populacja niż dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, u których stosowano oceniane technologie jako trzeci lek dodany, tj. po nieskuteczności dwóch OAD</li> <li>specyficzne subpopulacje pacjentów (m. in. z niewydolnością nerek)</li> </ul> <p><u>Przeгляд badań skuteczności praktycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci stosujący liraglutyd w skojarzeniu z insuliną, dopuszczano jednak możliwość stosowania insuliny u części pacjentów;</li> <li>specyficzne subpopulacje pacjentów (m. in. z niewydolnością nerek)</li> </ul>	Do przeglądu włączono populację szerszą od wnioskowanej, ze względu na brak danych dla populacji wnioskowanej.
<b>Interwencja</b>	liraglutyd w dawkach wskazanych w ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
<b>Komparatory</b>	<p>insuliny bazowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>insulina NPH</li> <li>insulina glargine</li> </ul> <p>w dawkach dostosowywanych do indywidualnych potrzeb pacjenta</p>	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom HbA1c (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana)</li> <li>poziom glukozy na czczo (FPG)</li> <li>poziom glukozy po posiłku (PPG)</li> <li>masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI)</li> <li>obwód talii</li> <li>gospodarka lipidowa (poziom TC, LDL, HDL, TG, VLDL)</li> <li>ciśnienie tętnicze krwi, częstość rytmu serca</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia oraz badania dotyczące mechanizmów choroby lub leczenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii</li> <li>utrata pacjentów z badania ogółem</li> <li>utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<p><u>Przeгляд badań randomizowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją</li> <li>opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego</li> </ul> <p><u>Przeгляд badań skuteczności praktycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne z grupą kontrolną (kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTMiT) o liczebnościach pacjentów <math>N \geq 500</math> w grupie liraglutylu lub komparatora</li> <li>min. 12 tyg. horyzont czasowy badania</li> </ul>	<p><u>Przeгляд badań randomizowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne bez randomizacji</li> <li>badania kliniczne bez grupy kontrolnej</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub leczenia</li> <li>opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów</li> <li>opracowania wtórne danych zagregowanych dla leków z grupy GLP-1</li> <li>badania oceniające grupy leków np. grupę leków GLP-1 (przeгляд badań skuteczności praktycznej)</li> <li>horyzont czasowy krótszy niż 12 tyg.</li> <li>badania z grupami naprzemiennymi (crossover), w których zmiana terapii nastąpiła w okresie krótszym niż 12 tyg.</li> </ul> <p><u>Przeгляд badań skuteczności praktycznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>horyzont czasowy krótszy niż 12 tyg.</li> <li>badania z grupami naprzemiennymi (crossover), w których zmiana terapii nastąpiła w okresie krótszym niż 12 tyg.</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub leczenia</li> <li>opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów</li> <li>badania oceniające grupy leków np. grupę leków GLP-1</li> </ul>	-
<b>Inne kryteria</b>	-	<p><u>Przeгляд badań randomizowanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak publikacji pełnotekstowej (włączono jedynie abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki badań zakwalifikowanych do przeglądu)</li> </ul> <p><u>Przeгляд badań skuteczności praktycznej:</u></p>	Na etapie selekcji abstraktów wykluczono publikacje w języku innym niż angielski, polski, niemiecki i francuski.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> <li>abstrakty konferencyjne (przegląd badań skuteczności praktycznej)</li> </ul>	

Skróty: MET – metformina, SUL – pochodne sulfonilomocznika, HbA1c - hemoglobina glikowana, BMI - wskaźnik masy ciała (body mass index), OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (oral anti-diabetic drugs), TC - cholesterol całkowity, LDL - lipoproteina niskiej gęstości (low density lipoprotein), HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (high density lipoprotein), TG - trójglicerydy, VLDL - lipoproteina bardzo małej gęstości (very low density lipoprotein)

### Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że analiza skuteczności oparta jest o punkty końcowe surogatowe. W opinii analityków do istotnych klinicznie punktów końcowych w cukrzycy typu 2 należy: przeżycie, jakość życia i punkty końcowe związane z przebiegiem choroby takie jak zgon z przyczyn sercowo – naczyniowych, zawał serca, udar niezakończony zgonem, epizody hipoglikemii ciężkiej i nocnej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania LEAD-5 włączonego do analizy głównej wnioskodawcy była zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej po 26 tygodniach leczenia. Punkty drugorzędowe dotyczyły m. in. wartości FPG, PPG, masy ciała i zdarzeń niepożądanych, tj. epizodów hipoglikemii.

W badaniu LEAD-5 nie analizowano zmian w jakości życia pacjentów w związku z terapią LIR. Na związek cukrzycy ze zmianą jakości życia chorych zwraca uwagę Anna Śliwińska, Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, według której oceniany stan kliniczny „charakteryzuje się znaczącym obniżeniem jakości życia pacjentów. U pacjentów po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem dwóch leków doustnych, z wysokim HbA1c i BMI, istotnie wzrasta ryzyko powstawania powikłań cukrzycowych, łącznie z powikłaniami zagrażającymi życiu lub wymagającymi hospitalizacji. Stan ten powoduje znaczące ograniczenia w życiu zawodowym i społecznym, ponieważ pacjenci często zmuszeni są do zaprzestania lub redukcji swoich codziennych aktywności, a nawet zmiany dotychczas wykonywanego zawodu”.

Przedstawione w APD wnioskodawcy uzasadnienie, że „związek HbA1c z punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta został udowodniony zarówno w oparciu o długookresowe badania z randomizacją” nie jest wystarczająco rozwinięte. Poparto je jedynie odwołaniem się do dwóch publikacji (UKPDS 1998, Stratton 2000) bez szerszego omówienia ich wyników i związku między HbA1c a śmiertelnością czy jakością życia. W analizie uwzględniono zgony pacjentów – w analizie bezpieczeństwa, jednakże należy zwrócić uwagę, że badanie LEAD-5 było zaplanowane na wykazanie różnic w zmianie HbA1c względem wartości wyjściowej po 26 tyg. i odnośnie tego punktu końcowego dobrana została moc testu statystycznego.

Mimo powyższych zastrzeżeń należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wyrównanie glikemii wyrażone wartością HbA1c jest jednym z głównych celów w leczeniu cukrzycy (PTD 2017).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia randomizowanych badań pierwotnych i wtórnych, dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2013 roku, który był podstawową wydania we wrześniu 2013 r. pozytywnej rekomendacją Prezesa AOTMiT odnoszącej się do finansowania liraglutynu (data odcięcia 2 maja 2013 r.). W ramach przeglądu dokonano przeszukania baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CDR). Jako datę wyszukiwania podano 27 marca 2017.

Analicyści nie zgłaszają zastrzeżeń do wyszukiwania wnioskodawcy w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia. Wnioskodawca nie uwzględnił w strategii wyszukiwania insuliny NPH ze względu na wyniki raportu HTA (oceniany w marcu 2013 r. w AOTMiT) wskazującego na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie raportów HTA.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (Victoza, *liraglutide*), komparatorów (*insulin glargine*, *NPH insulin*). Agencja wykonała dodatkowo wyszukiwania dla insuliny detemir (*insulin detemir*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniach 13 lipca 2017 r. (MEDLINE, The Cochrane Library) oraz 14 lipca 2017 r. (EMBASE).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Główne badanie włączone do przeglądu wnioskodawcy stanowi pierwotne badanie z randomizacją (LEAD-5) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu (LIR) vs. insulina glargine (GLA) i vs. placebo (PLC). Na podstawie nieopublikowanych danych wnioskodawca wyodrębnił subpopulację pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej. Wyniki tego badania stanowią podstawę analizy wnioskodawcy i niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Wnioskodawca włączył również do przeglądu randomizowane badanie EAGLE porównujące liraglutyd z insuliną glargine, do którego pacjenci byli włączeni po nieskuteczności MET w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, lekami z grupy DPP-4 lub glinidami i nie zostały zamieszczone osobne wyniki dla pacjentów stosujących MET i SUL. Ze względu na fakt, że populacja pacjentów włączonych do badania nie jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem, dane dotyczące badania EAGLE nie zostaną opisane w analizie weryfikacyjnej.

Wnioskodawca włączył do przeglądu także 9 badań skuteczności praktycznej oceniających skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ponadto wnioskodawca dołączył dodatkowe dowody naukowe w postaci badania LEADER (ocena liraglutylu vs. placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących terapię standardową) oraz publikacji Ostwal 2016 (ocena skuteczności liraglutylu w oparciu o przegląd literatury odnoszący się do rzeczywistej praktyki klinicznej). Wnioski wyciągnięte z powyższych badań przedstawiono w rozdziale 4.3 AWA.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>LEAD-5</b> (Russell-Jones 2009) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S	Wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane, badanie III fazy LIR vs PLC: z zaślepieniem, hipoteza superiority; LIR vs GLA: bez zaślepienia, hipoteza non-inferiority <u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg. <u>Interwencja (raz dziennie):</u> LIR (1,8 mg), GLA (średnio 24 IU), PLC* <u>Analiza:</u> mITT (uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali min. jedną dawkę leku)	<u>Kryteria włączenia**:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat</li> <li>cukrzyca typu 2 leczona OAD min. 3 miesiące</li> <li>BMI <math>\leq</math> 45 kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA1c: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD)</li> <li>stosowanie MET 2g/d i glimepirydu (SUL) 4 mg/d min. 3 tyg.</li> <li>FPG: 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>insulino terapia w okresie 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia z powodu współistniejącej choroby)</li> <li>przyjmowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi</li> <li>niewydolność wątroby lub nerek</li> <li>klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa</li> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki</li> <li>nadciśnienie (<math>\geq</math> 180/100 mmHg)</li> <li>choroba nowotworowa;</li> <li>nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c</li> </ul> <u>Pozostałe wybrane:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG</li> <li>zmiana PPG</li> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zmiana obwodu talii</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi</li> <li>częstość rytmu serca</li> <li>zdarzenia niepożądane, m. in.: epizody hipoglikemii</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV</li> <li>ciąża</li> </ul> Liczba pacjentów (populacja docelowa*): LIR: 232 (42) GLA: 234 (43) PLC: 115	

\*W AWA przedstawiono wyniki wyłącznie dla porównania LIR vs GLA

\*\*Na podstawie nieopublikowanych danych, przyjętych na podstawie danych raportu HTA złożonego do NICE, wyodrębniono dodatkowo dane dla populacji docelowej, tj. z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu MET+SUL z HbA1c  $\geq$  8% i BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>

Skróty: IU – (ang. *international unit*) jednostka międzynarodowa, mITT – (ang. *modified intention to treat*) zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia, MET – metformina, SUL – pochodne sulfonilomocznika OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe, FPG - poziom glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*), PPG - poziom glukozy po posiłku (ang. *postprandial plasma glucose*)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej w skali Jadada oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów w randomizowanych badaniach klinicznych.

Według wnioskodawcy ryzyko popełnienia błędów w badaniu LEAD-5 zostało ocenione jako niskie we wszystkich domenach, za wyjątkiem domeny „zaślepienie oceny efektów”, gdzie ryzyko popełnienia błędów uznano za nieznaną. Wnioskodawca nie uargumentował oceny. W opinii analityków ryzyko w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” należy ocenić jako wysokie, ponieważ zaślepienie dotyczyło wyłącznie grup otrzymujących LIR lub PLC, a insulina glargine podawana była bez zaślepienia, co może wpływać na ostateczne wyniki.

Ocenę badań metodą Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14 Ocena ryzyka błędów wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	LEAD-5
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie
Zaślepienie oceny efektów	Wysokie
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie

#### Badania skuteczności praktycznej

Analitycy Agencji przedstawili ocenę jakości badań skuteczności praktycznej przedstawionych w niniejszej AWA. Nie przedstawiono badania Buysman 2015, którego celem było ocena wpływu przestrzegania sposobu stosowania LIR i ciągłości przyjmowania tego leku, ponieważ zdaniem analityków nie stanowi to istotnych dodatkowych informacji o skuteczności LIR. Badania jednoramienne zostały ocenione w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*), natomiast badania kohortowe i kliniczno-kontrolne w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*). Kwestionariusze do oceny badań znajdują się w załączniku 13.1 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca przyznał badaniu INITIATOR 6/9 punktów w skali NOS, a czynnikiem zakłócającym były różnice między grupami w zakresie wyjściowego poziomu HbA1c i BMI u chorych leczonych LIR i GLA. Wnioskodawca ocenił badania bez grupy kontrolnej w skali NICE, gdzie maksymalna liczba możliwych do uzyskania punktów wynosiła 8. Ocenione badania charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością. Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny jakości badań skuteczności praktycznej przez wnioskodawcę.

Tabela 15 Ocena jakości badań niekontrolowanych wg skali NICE

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/cel badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowanie wyników	Suma
Chitnis 2014	1	1	1	1	0	0	1	1*	6
Heymann 2014	1	1	1	1	0	0	1	1**	6
Mezquita-Raya 2015	1	1	1	1	0	0	1	1 <sup>#</sup>	6
Wangnoo 2017	1	1	0	1	0	0	1	1 <sup>##</sup>	5
EVIDENCE 2015	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Ryder 2013	1	1	0	0	0	0	1	0	3
Thong 2015	1	1	0	1	0	0	1	1 <sup>^</sup>	5

\* m.in. w zależności od BMI pacjentów

\*\* m.in. w zależności od liczby przyjmowanych wcześniej leków OAD

<sup>#</sup> m.in. w zależności od wieku, płci, wyjściowego poziomu HbA1c i BMI

<sup>##</sup> m.in. w zależności od okresu obserwacji

<sup>^</sup> m.in. w zależności od stosowania insuliny i wieku pacjentów

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Jakość badania LEAD-5 w porównaniu liraglutytu z insuliną glargine została zmniejszona z powodu braku zaślepienia w ramieniu komparatora

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu randomizowanym LEAD-5 nie podano wartości liczbowych dla miar rozrzutu dla niektórych punktów końcowych, co uniemożliwia weryfikację obliczeń.
- Populacja w badaniu LEAD-5 jest stosunkowo niska, zwłaszcza przy uwzględnieniu rozpowszechnienia cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej. Większa liczba pacjentów w badaniu pozwoliłaby w szerszym stopniu zbadać bezpieczeństwo stosowania LIR.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL, str. 142-144):

- „brak opublikowanych danych dla populacji docelowej - wyniki dla subpopulacji chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> dostępne dla głównego badania LEAD-5 przyjęto na podstawie danych z raportu HTA złożonego w procesie oceny technologii medycznych przez NICE”
- „Ograniczeniem wnioskowania na temat skuteczności dawki 1,2 mg oraz subpopulacji chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> jest (...) wtórny charakter danych (analiza *post hoc*) oraz ograniczony dostęp do opublikowanych danych”.
- „Za ograniczenie można uznać brak badań bezpośrednio porównujących liraglutyd z insuliną NPH oraz założenie, że wyższość kliniczna liraglutytu nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH”.
- Badanie LEAD-5 charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością dla porównania liraglutytu z insuliną glargine. Jakość badań porównująca LIR z GLA została zmniejszona z powodu braku zaślepienia w ramieniu komparatora.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wnioskowanie odbywa się głównie na podstawie tylko jednego badania randomizowanego LEAD-5;
- W ww. badaniu LEAD-5 pierwszorzędowy punkt końcowy jest punktem surogatowym (zmiana poziomu HbA1c), a w badaniu tym nie analizowano istotnych klinicznie punktów końcowych;

- Według prognoz wnioskodawcy zużycie LIR w dawce 1,2 mg w porównaniu z LIR 1,8 mg wynosi odpowiednio 80%:20%. W badaniu LEAD-5 analizowano stosowanie dawki LIR 1,8 mg, w związku z powyższym wyniki dla populacji ogólnej uzyskane w tym badaniu odnoszą się bezpośrednio jedynie do 20% populacji;
- W AKL nie uwzględniono, że refundacja produktu będzie kontynuowana wyłącznie u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpi obniżenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii. 26 tygodniowy horyzont badania LEAD-5 jest zbyt krótki by umożliwić ocenę jaki procent pacjentów będzie kontynuowało leczenie po roku;
- W badaniu LEAD-5 kryteria wykluczenia stanowiły m.in.: klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa oraz nadciśnienie ( $\geq 180/100$  mmHg), a są to choroby często współwystępujące z cukrzycą oraz z otyłością, co mogło wpłynąć na ograniczenie reprezentatywności grupy badanej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki dla badania randomizowanego LEAD-5 i dla subpopulacji docelowej wyodrębnionej na podstawie danych niepublikowanych.

Poniżej przedstawiono wyniki w najdłuższym okresie obserwacji, dla najistotniejszych punktów końcowych.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Jeżeli nie zaznaczono inaczej przedstawiono parametry EBM obliczone są przez Agencję.

#### **Przeżycie**

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

#### **Jakość życia**

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

#### **Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby**

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby.







#### **Surogatowe punkty końcowe**

##### Kontrola glikemii

Według PTD u chorych na cukrzycę celem leczenia jest wyrównanie glikemii, aby wartość HbA1c (hemoglobina glikowana) wynosiła nie więcej niż 7,0%. Średnia wartość końcowa HbA1c w grupie LIR osiągnęła pożądane 7,0%, natomiast w grupie GLA nieznacznie przekroczyła. Różnica wartości końcowej HbA1c była istotnie statystycznie niższa w grupie LIR niż w grupie GLA. Dla pozostałych parametrów kontroli glikemii mierzonych za pomocą zmiennych ciągłych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zalecany przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne poziom FPG (stężenie glukozy na czczo w surowicy) powinien wynosić 5-7,2 mmol/l, natomiast poziom PPG (poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy) powinien wynosić  $\leq 10,0$  mmol/l. Średnia wartość końcowa FPG zarówno w grupie LIR, jak i w grupie GLA przekroczyła zalecaną normę, ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – LIR vs GLA – kontrola glikemii – zmienne ciągłe**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LIR		GLA		MD (95% CI)
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Zmiana HbA1c [%]	26 tyg.	-1,33 (1,35)	230	-1,09 (1,35)	232	-0,24 (-0,49; 0,01)
						
<b>Wartość końcowa HbA1c [%]</b>		7,0 (1,0)	230	7,2 (0,9)	232	<b>-0,2 (-0,37; -0,03)</b>

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LIR		GLA		MD (95% CI)
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Zmiana FPG [mmol/l]		-1,6 (bd)	230	-1,8 (bd)	232	0,20 (bd)
Wartość końcowa FPG [mmol/l]		7,7 (2,2)	230	7,4 (2,1)	232	0,3 (-0,09; 0,69)
Zmiana PPG [mmol/l]		-1,81 (bd)	230	-1,61 (bd)	232	-0,20 (bd)

Skróty: HbA1c - hemoglobina glikowana, FPG - poziom glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*), PPG - poziom glukozy po posiłku (ang. *postprandial plasma glucose*), bd – brak danych

W grupie LIR odsetek pacjentów z HbA1c  $\leq 6,5\%$  dla populacji ogólnej był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie GLA. W zakresie odsetka pacjentów z HbA1c  $\leq 7\%$  i odsetka pacjentów z FPG 5-7,2 mmol/l nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W zakresie zmian dychotomicznych kontroli glikemii nie przedstawiono danych dla subpopulacji BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - LIR vs GLA – kontrola glikemii – zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		LIR	GLA		
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%	26 tyg.	122/230 (53%)	106/232 (46%)	1,16 (0,96; 1,4)	-
Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$		85/230 (37%)	55/232 (24%)	<b>1,56 (1,17; 2,07)</b>	<b>8 (5; 21)</b>
Odsetek pacjentów z FPG: 5-7,2 mmol/l		bd	bd	p=0,9490*	-

\*obliczone przez wnioskodawcę

Skróty: HbA1c - hemoglobina glikowana, FPG - poziom glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*)

#### Masa ciała

W subpopulacji o BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> [redacted]

Dla populacji ogólnej w grupie LIR w porównaniu z GLA stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, spadek BMI, zmniejszenie obwodu talii.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - LIR vs GLA – masa ciała

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LIR		GLA		MD (95% CI)
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Zmiana masy ciała [kg]	26 tyg.	-1,81 (5,0)	230	1,62 (5,0)	232	<b>-3,43 (-4,34; -2,52)</b>
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ]		-0,64 (1,37)	230	0,06 (1,50)	232	<b>-0,70 (-0,96; -0,44)</b>
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana obwodu talii [cm]		-1,5 (bd)	230	0,89 (bd)	232	<b>-2,40 (-3,14; -1,65)*</b>

\* obliczenia własne wnioskodawcy

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

#### Gospodarka lipidowa

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie punktów związanych z gospodarką lipidową.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - LIR vs GLA – gospodarka lipidowa

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LIR		GLA		MD (95% CI)
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
TC [mg/dl]	26 tyg.	-2,36 (41,31)	230	2,77 (41,85)	232	-5,13 (-12,71; 2,45)
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LDL [mg/dl]		4,19 (35,17)	230	9,15 (35,55)	232	-4,96 (-11,41; 1,49)
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
HDL [mg/dl]		-2,32 (9,58)	230	-2,07 (9,75)	232	-0,25 (-2,01; 1,51)
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LIR		GLA		MD (95% CI)
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
<b>TG [mg/dl]</b>		-21,79 (149,22)	230	-19,52 (150,90)	232	-2,27 (-29,64; 25,1)

Skróty: HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*); TG – trójglicerydy

#### Wpływ na układ sercowo – naczyniowy

W grupie LIR stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję SBP (ciśnienie tętnicze skurczowe) niż w grupie GLA zarówno w subpopulacji, jak i w populacji ogólnej.

Według PTD docelowa wartość ciśnienia tętniczego powinna wynosić <140/90 mm Hg. W badaniu LEAD-5 jednym z kryteriów wykluczenia było nadciśnienie ( $\geq 180/100$  mmHg). W związku z tym, w tej grupie pacjentów spadek ciśnienia krwi nie koniecznie stanowił pożądaną zmianę, jednak na pewno jest to pożądana zmiana w grupie pacjentów z nadciśnieniem.

W grupie LIR stwierdzono także istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca niż w grupie GLA.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - LIR vs GLA – układ sercowo – naczyniowy**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	LIR		GLA		MD (95% CI)
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
<b>Zmiana SBP [mm Hg]</b>	26 tyg.	-3,97 (19,61)	230	0,54 (19,95)	232	<b>-4,51 (-8,12; -0,9)</b>
<b>Częstość rytmu serca [uderzenia/min]</b>		2,62 (bd)	230	0,08 (bd)	232	<b>2,54 (1,10; 3,98)*</b>

\* obliczenia własne wnioskodawcy

Skróty: SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (systolic blood pressure)

#### Liraglutyd w dawce 1,2 mg w subpopulacji BMI $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>

W badaniach randomizowanych analizowano dawkę dla LIR wynoszącą 1,8 mg. Jednak zgodnie z danymi wnioskodawcy częściej stosowaną dawką jest 1,2 mg. Wyniki porównania LIR z GLA dla dawki 1,2 mg wnioskodawca obliczył przez ekstrapolację danych z serii badań LEAD. W badaniach tych komparatorem nie była jednak insulina glargine, jak w badaniu LEAD-5. W badaniach tych komparatorami były: rozyglitazon (LEAD-1), glicemipiryd (LEAD-2 i LEAD-3) lub placebo (LEAD-4). Zgodnie z tymi obliczeniami LIR 1,2 mg w porównaniu z GLA może istotnie statystycznie:

- bardziej obniżać HbA1c w porównaniu do GLA (MD=-0,41% [95% CI: -0,65; -0,17]).
- bardziej obniżać BMI (MD=-1,269 [95% CI: -1,448; -1,09]) i SBP (MD=-8,50 mmHg [95% CI: -11,582; -5,418])
- zwiększać poziomu cholesterolu całkowitego (MD=10,78 mg/dl [95% CI: 3,49; 18,08] i trójglicerydów (MD=50,67 mg/dl [95% CI: 18,26; 83,09]).

W ocenie Agencji, ze względu na estymację wyników dla dawki 1,2 mg liraglutylu, wiarygodność tych wyników stanowi poważne ograniczenie.

#### Skuteczność praktyczna

Oprócz badań randomizowanych wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego również badania dotyczące skuteczności liraglutylu w rzeczywistej praktyce klinicznej. W niniejszej AWA zaprezentowano 8 z 9 badań skuteczności praktycznej z przeglądu wnioskodawcy, które zdaniem analityków mogą stanowić uzupełnienie dla wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa LIR.

W badaniu INITIATOR (N= 4 490) populację stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności  $\geq 1$  OAD, którzy rozpoczynają terapię LIR lub GLA. W ciągu 12 miesięcy większą redukcję HbA1c zaobserwowano w grupie GLA. Natomiast w grupie LIR obserwowano większą redukcję masy ciała oraz poziomu BMI. Hipoglikemia zgłaszana była rzadziej w grupie LIR, a najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły układu pokarmowego.

W badaniu Chitnis 2014 (N=3 005) oceniano skuteczność LIR u wszystkich pacjentów w zależności od BMI pacjenta po 6 miesiącach. Populację stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie stosowali insuliny. U pacjentów wystąpił statystycznie znaczący spadek stężenia HbA1c i masy ciała, niezależnie od wskaźnika BMI pacjentów.

W badaniu Heymann 2014 (N=933) badano skuteczność LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po 6 miesiącach zaobserwowano istotnie statystyczną redukcję w porównaniu do wyników wyjściowych m.in. w zakresie HbA1c, masy ciała oraz BMI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności LIR w zależności od płci, masy ciała, wieku i czasu trwania cukrzycy.

W badaniu Mezquita-Raya 2015 (N=740) oceniano skuteczność LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po 3-6 miesiącach zaobserwowano istotną statystycznie redukcję HbA1c, masy ciała, BMI, SBP oraz DBP w stosunku do wartości wyjściowych. Obserwowano również istotną statystycznie redukcję cholesterolu i trójglicerydów. U 7 pacjentów stwierdzono istotne kliniczne zdarzenia niepożądane dotyczące układu pokarmowego, z czego 1 pacjent przerwał leczenie, a u 6 pacjentów zmniejszono dawkę leku. U ok. 8% pacjentów raportowano hipoglikemię, ale żaden przypadek nie był ciężką hipoglikemią.

W badaniu Wangnoo 2017 (N=1 416) oceniano bezpieczeństwo i skuteczność LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przyjmowali wcześniej leki przeciwcukrzycowe, w tym także z grupy GLP-1. Punkty końcowe oceniano w okresie 13 i 26 tygodni. Na początku badania u 7,3% pacjentów raportowano epizody hipoglikemii, a na koniec u 0,7%. Istotnie statystycznie został zredukowany poziom HbA1c po 26 tyg. w stosunku do wartości początkowej, a także istotnie statystycznie zmniejszyła się masa ciała pacjentów.

W badaniu EVIDENCE 2015 (N= 3152) badano skuteczność i bezpieczeństwo LIR. Po 2 latach obserwacji, ok. 30% pacjentów utrzymywało leczenie liraglutydem. Zaobserwowano istotnie statystyczną redukcję HbA1c, stężenie glukozy w osoczu na czczo, masy ciała i wskaźnika BMI w stosunku do wartości wyjściowych. Działania niepożądane dotyczyły głównie układu pokarmowego (ok. 11% pacjentów). Odsetek pacjentów, u których występowały epizody hipoglikemii wynosił 4,4%, a ciężkiej hipoglikemii wynosił 0,3%. W czasie trwania badania zmarło 17 osób, jednak badacze uznali związek zgonów z przyjmowaniem LIR za mało prawdopodobny. Wyjątek stanowił pacjent, który zmarł 4 miesiące po rozpoczęciu terapii LIR na raka trzustki oraz pacjent, który zmarł po 23 miesiącach od momentu włączenia do badania na wieloogniskowego raka wątroby.

W badaniu Ryder 2013 (N=6 010) oceniano wpływ stosowania LIR na występowanie zapalenia trzustki. W elektronicznej bazie pacjentów stosujących LIR. Znalezione 4 pacjentów z zapaleniem trzustki. 1 przypadek zapalenia trzustki mógł być związany z stosowaniem LIR.

W badaniu Thong 2015 (N=4 442) analizowano czynniki wpływające na występowanie działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunka, wymioty, bolesne skurcze brzucha, zaparcie, odbijanie się, refluks, wzdęcia i podobne symptomy). Wyniki tej analizy wskazywały, że czynnikami wpływającymi na częstsze występowanie ww. działań niepożądanych należały: starszy wiek pacjentów, niższa masa ciała, zaburzenia czynności nerek, stosowanie insuliny lub brak stosowania metforminy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa odnoszą się do populacji ogólnej, nie przedstawiono wyników dla subpopulacji o BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

##### Zgony

W badaniu LEAD-5 nie odnotowano zgonów.

##### Epizody hipoglikemii

Według PTD hipoglikemia rozpoznawana jest przy obniżeniu stężenia glukozy we krwi poniżej 3,9 mmol/l, a ciężka hipoglikemia wymaga pomocy innej osoby.

##### LIR vs GLA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie hipoglikemii, jednakże w grupie LIR zaobserwowano 5 przypadków hipoglikemii ciężkiej. Przypadki hipoglikemii łagodnej i nocnej występowały rzadziej w grupie LIR niż GLA, jednak różnice między grupami nie była istotna statystycznie.



**Tabela 21. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa- liraglutyd (LIR) vs insulina glargine (GLA) – epizody hipoglikemii**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)
	LIR	GLA	
Hipoglikemia ciężka	5/230 (2%)	0/232 (0%)	11,1 (95% CI: 0,62; 199,51)
Hipoglikemia łagodna	63/230 (27%)	67/232 (29%)	0,95 (95% CI: 0,71; 1,27)
Hipoglikemia nocna*	13/230 (6%)	19/232 (8%)	0,69 (95% CI: 0,35; 1,36)

\* dane wnioskodawcy

**LIR vs PLC**

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii łagodnej było istotnie statystycznie większe w grupie LIR niż w PLC (RR= 1,64 [95% CI: 1,04; 2,61], NNT= -10 [95% CI: - 6; -57]). Epizody hipoglikemii łagodnej i nocnej występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach.

**Zdarzenia niepożądane****LIR vs GLA**

W grupie LIR istotnie statystycznie częściej niż w grupie GLA występowały zdarzenia niepożądane – ogółem. Zdarzenia niepożądane najczęściej związane były z układem pokarmowym. W grupie LIR istotnie statystycznie częściej niż w GLA występowały nudności, wymioty, biegunka i dyspepsja. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano również różnic istotnych statystycznie pomiędzy LIR i GLA w zakresie „utrata z badania ogółem” oraz „utrata z powodu zdarzeń niepożądanych”.

**Tabela 22. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa- liraglutyd (LIR) vs insulina glargine (GLA) – zdarzenia niepożądane – wybrane przez wnioskodawcę (występujące z częstością >5%)**

Punkt końcowy	n/N (%)		Iloraz (RR) (95% CI)	NNT (95% CI)
	LIR	GLA		
Zdarzenia niepożądane - ogółem	151/230 (66%)	127/232 (55%)	<b>1,2 (95% CI: 1,03; 1,39)</b>	<b>-10 (95% CI: -6; -50)</b>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	9/230 (4%)	16/232 (7%)	0,57 (95% CI: 0,26; 1,26)	-
Nudności	32/230 (14%)	3/232 (1%)	<b>10,76 (95% CI: 3,34; 34,64)</b>	<b>-8 (95% CI: -6; -13)</b>
Wymioty	15/230 (7%)	1/232 (0,4%)	<b>15,13 (95% CI: 2,02; 113,6)</b>	<b>-17 (95% CI: -11; -36)</b>
Biegunka	23/230 (10%)	3/232 (1%)	<b>7,73 (95% CI: 2,35; 25,4)</b>	<b>-12 (95% CI: -8; -22)</b>
Dyspepsja	15/230 (7%)	4/232 (2%)	<b>3,78 (95% CI: 1,27; 11,23)</b>	<b>-21 (95% CI: -12; -84)</b>
Ból głowy	22/230 (10%)	13/232 (6%)	<b>1,71 (95% CI: 0,88; 3,31)</b>	-
Zapalenie nosogardła	21/230 (9%)	26/232 (11%)	0,81 (95% CI: 0,47; 1,41)	-
Utrata z badania ogółem	23/230 (10%)	13/232 (6%)	1,78 (95% CI: 0,93; 3,44)	-
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	11/230 (5%)	5/232 (2%)	2,22 (95% CI: 0,78; 6,29)	-

**LIR vs PLC**

W grupie LIR istotnie statystycznie częściej niż w PLC występowały nudności (RR= 3,97 [95% CI: 1,44; 10,94], NNT= -10 [95% CI: -7; -21]).

Ponadto 2 pacjentów w grupie LIR (0,9%) oraz 1 pacjent w grupie GLA (0,4%) opuścił badanie z powodu braku skuteczności terapii.

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, wymiotów, biegunki, bólu głowy, zapalenia nogo-gardła i utraty z badania ogółem nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami LIR i PLC.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Informacje na podstawie ChPL Victoza:

Działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) są nudności oraz biegunka. Do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zapalenie nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, hipoglikemia, brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, przyspieszenie częstości akcji serca, wymioty, dyspepsja, ból w górnej części brzucha, zaparcie, zapalenie żołądka, nadmierna produkcja gazów jelitowych, wzdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, dolegliwości brzuszne, ból zęba, wysypka, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zwiększone stężenie lipazy, zwiększone stężenie amylazy.

Ponadto, hipoglikemia występowała często, a podczas stosowania liraglutynu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika – bardzo często. Ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika. U pacjentów przyjmujących liraglutyn w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, zmniejszając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny bazowej.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Victoza:

Liraglutynu nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I-II według NYHA (*New York Heart Association*) jest ograniczone, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutynu. Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy III-IV według NYHA, dlatego też nie zaleca się stosowania liraglutynu w tej grupie pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit oraz gastroparezą cukrzycową jest ograniczone. Stosowanie liraglutynu nie jest zalecane u tych pacjentów, gdyż wiąże się z wystąpieniem przejściowych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki.

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Victoza. Po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki nie powinno się wznawiać leczenia produktem Victoza. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Działania niepożądane związane z tarczycą, w tym zwiększenie stężenia kalcytoniny we krwi, powiększenie tarczycy i nowotwór tarczycy zaobserwowano w badaniach klinicznych w szczególności u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy i dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania liraglutynu.

U pacjentów leczonych liraglutynem zaobserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolność nerek. Pacjenci leczeni liraglutynem powinni zostać poinformowani o ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony żołądka i jelit i konieczności zapobiegania odwodnieniu.

#### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Victoza z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 23 Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Victoza wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10988

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5605
Badania	5511
Zaburzenia układu nerwowego	2705
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2586
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1446
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1336
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1321
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	898
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	734
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	685
Zaburzenia psychiczne	682
Zakażenia i zarażenia	646
Zaburzenia serca	493
Kwestie związane z produktem	481
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	421
Zaburzenia naczyń	354
Choroby oczu	326
Zaburzenia układu immunologicznego	223
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	203
Zaburzenia endokrynologiczne	153
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	148
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	147
Zaburzenia ucha i błędnika	93
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	57
Funkcjonowanie społeczne	38
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	24

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

### EMA

Komunikat z dnia 26.03.2017 r. wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych, zwanych metapalazją kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1 i inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). Ponadto analitycy zidentyfikowali 5 alertów bezpieczeństwa dla liraglutynu dotyczących: raka rdzeniastego tarczycy (z dnia 8.10. 2015r.), zwężenia lub niedrożności przewodu pokarmowego (z dnia 7.02.2013r. oraz 11.07.2013r., dotyczy również eksenatydu), zapalenia pęcherzyka żółciowego i kamicy żółciowej (z dnia 7.11.2013r., dotyczy również eksenatydu) oraz potencjalnego zwiększonego ryzyka wystąpienia błędów w leczeniu związanym z napełnionymi wcześniej wstrzykiwaczami i wkładkami, co prowadzi do niewystarczającej kontroli cukrzycy (z dnia 9.06.2017r., dotyczy również insuliny).

### FDA

Wnioskodawca podaje, że komunikat z dnia 14.03.2013r. wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych, zwanych metapalazją kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1 i inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4).

### URPL

W ramach analizy nie przedstawiono informacji pochodzących z URPL. Analitycy Agencji również nie zidentyfikowali informacji pochodzących z URPL.

### 4.3. Komentarz Agencji

Głównym badaniem włączonym do przeglądu wnioskodawcy było pierwotne randomizowane badanie LEAD-5. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu w dawce 1,8 mg w porównaniu do insuliny glargine i placebo. LIR oraz GLA podawane były jako trzeci lek dodany, po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu). Populacja badana nie reprezentowała w pełni populacji wnioskowanej. Dane dla populacji docelowej ( $HbA1c \geq 8\%$  oraz  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) wyodrębniono na podstawie niepublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Zdaniem analityków znacznym ograniczeniem analizy jest niewielka liczebność pacjentów z jednego badania randomizowanego, w którym subpopulacja pacjentów jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem (LIR N=42 GLA N=43). Pewnym ograniczeniem jest również brak ogólnodostępnych, opublikowanych danych dla tej grupy osób. Ważnym ograniczeniem jest to, że w badaniu włączonym do analizy badano skuteczność LIR w dawce 1,8 mg. Z kolei według danych wnioskodawcy najczęściej stosowana dawka wynosi 1,2 mg. Dla dawki LIR 1,2 mg wnioskodawca wyniki ekstrapolował na podstawie serii badań LEAD. W opinii analityków, wnioskowanie na takiej podstawie obarczone jest dużym ryzykiem błędu, a dodatkowo w badaniach na podstawie których ekstrapolowano wyniki dla LIR 1,2 mg stosowano inne komparatory niż GLA. Ponadto w badaniu LEAD-5 kryteria wykluczenia stanowiły m.in.: klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa oraz nadciśnienie ( $\geq 180/100 \text{ mmHg}$ ). Są to choroby często współwystępujące z cukrzycą oraz nadwagą i otyłością, co mogło wpłynąć na ograniczenie reprezentatywności badanej grupy.

W badaniu LEAD-5 wśród punktów końcowych analizowano jedynie punkty surogatowe, co zdaniem analityków stanowi poważne ograniczenie. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana poziomu  $HbA1c$ . W kontroli glikemii wykazano jedynie uzyskanie istotnie statystycznie niższych wartości  $HbA1c$  w grupie LIR niż GLA w porównaniu do wartości wyjściowych dla populacji ogólnej. Wartość osiągnięta po 26 tyg. przyjmowania LIR jest równa progowi wskazywanemu jako cel terapeutyczny leczenia cukrzycy typu 2 wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017, tj. osiągnięcie  $HbA1c \leq 7,0\%$ . Dla populacji ogólnej w grupie LIR uzyskano także istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z  $HbA1c \leq 6,5\%$  dla populacji ogólnej niż w GLA. Jednakże nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie zmiany  $HbA1c, \%$  oraz odsetka pacjentów z  $HbA1c < 7\%$ . Zdaniem analityków Agencji wyniki dotyczące kontroli glikemii mogą wskazywać na podobną skuteczność LIR i GLA w badanych dawkach. Jednakże należy mieć na uwadze fakt, że zastosowana dawka LIR w badaniu (1,8 mg) jest wyższą dawką niż dawka stosowana najczęściej (1,2 mg).

W badaniu LEAD-5 w przypadku punktów końcowych dotyczących masy ciała obserwowano istotnie statystyczne różnice pomiędzy grupami. W grupie LIR dla populacji ogólnej stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, spadek BMI, zmniejszenie obwodu talii, [redacted]. Zaobserwowany średni spadek masy ciała w populacji ogólnej w grupie LIR był stosunkowo niewielki – ok. 1,8 kg, jednakże w grupie GLA w tym samym czasie zaobserwowano wzrost masy ciała – średnio o ok. 1,6 kg. Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz insulinoterapia pozwala na kontrolę glikemii, jednak głównymi skutkami ubocznymi jest wzrost masy ciała pacjenta. Także w opinii Anny Śliwińskiej, Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków „terapia ta jest szczególnie istotna dla pacjentów z wysoką masą ciała ze względu na to, że liraglutyd przyczynia się do jej znaczącej redukcji (...). W przypadku wielu pacjentów brak refundacji uniemożliwia dostęp do tej terapii, co w praktyce powoduje konieczność wcześniejszego rozpoczęcia insulinoterapii i przyczynia się do dalszego wzrostu masy ciała oraz związanym z tym wzrostem ryzyka powikłań i ograniczeń w życiu codziennym i zawodowym”. Zatem wyniki dotyczące masy ciała mogą wskazywać na zasadność zastosowania LIR u wnioskowanej grupy pacjentów z wysokim wskaźnikiem BMI. Zgodnie z NICE 2010 liraglutyd w terapii trójlekowej wykazywał pewną przewagę nad insuliną, a zwłaszcza wpływ na masę ciała. Ponadto w raporcie NICE 2010 zwrócono uwagę na stosunkowo małą dawkę insuliny w ramieniu porównawczym. Uważają, że liraglutyd w terapii potrójnej byłby ogólnie rozważany u ludzi, u których chciano by opóźnić terapię insuliną, a analogi GLP-1 nie były długoterminowymi substytutami insuliny. Ponadto w raporcie NICE 2010 zwrócono uwagę, że elastyczność przyjmowania liraglutylu niezależnie od posiłków mogłoby mieć pozytywny wpływ na jakość życia.

W badaniu LEAD-5 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie gospodarki lipidowej. W przypadku wpływu na układ sercowo – naczyniowy istotnie statystyczny wynik dotyczył zmiany SBP (ciśnienie tętnicze skurczowe), [redacted]. Większa redukcja występowała w grupie LIR. Także wzrost częstości rytmu serca był istotnie statystycznie większy w grupie LIR w populacji ogólnej niż w grupie GLA. Niewielkie zmiany częstość rytmu serca mogą być związane z lekami z grupy GLP-1, co zostało wskazywane wśród działań niepożądanych w ChPL dla liraglutylu.

W badaniu LEAD-5 oceniano również bezpieczeństwo LIR. W badaniu nie odnotowano zgonów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie hipoglikemii LIR vs. GLA, jednakże w grupie LIR

zaobserwowano 5 przypadków hipoglikemii ciężkiej. W grupie LIR vs. PLC wynik istotny statystycznie dotyczył hipoglikemii łagodnej, która częściej występowała w grupie LIR. Można zatem zauważyć częstsze występowanie hipoglikemii w grupie LIR niż w grupie GLA oraz PLC. Według ChPL podczas stosowania LIR w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika hipoglikemia występowała bardzo często. Ponadto także ciężką hipoglikemię obserwowano głównie w leczeniu skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika, co jest szczególnie ważne przy wnioskowanym wskazaniu (LIR w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika).

W badaniu LEAD-5 w grupie LIR istotnie statystycznie częściej niż w GLA występowały zdarzenia niepożądane – ogółem niż w grupie GLA. Liczebność populacji w tym badaniu stanowi ograniczenie, ponieważ zdarzenia występujące niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) lub bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) mogły nie zostać ujawnione. Zgodnie z NICE 2010 najczęstszym niekorzystnym skutkiem związanym ze stosowaniem LIR była nudność. Natomiast liczba przypadków zapalenia trzustki była zgodna z przewidywaną częstością występowania zapalenia tego narządu u pacjentów w cukrzycę typu 2. Komitet stwierdził, że krótkoterminowy profil działań niepożądanych dla liraglutylu był dopuszczalny, a długoterminowe dane o bezpieczeństwie nie były jeszcze dostępne. Ostre zapalenie trzustki obarczone jest wysoką śmiertelnością w przypadku rozwoju martwicy trzustki. Przebieg tej choroby składa się z kilku faz. Najpoważniejszym powikłaniem ogólnoustrojowym jest wstrząs septyczny. Według ChPL stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki.

Wnioskodawca włączył do przeglądu także badania skuteczności praktycznej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz dodatkowe dowody naukowe. Badania dotyczące skuteczności praktycznej wykazały skuteczność LIR. Jednak w badaniu INITIATOR większą redukcję HbA1c zaobserwowano w grupie GLA. Natomiast w grupie LIR obserwowano większą redukcję masy ciała oraz poziomu BMI, co potwierdza zasadność stosowania LIR u osób z wysokim wskaźnikiem BMI. Szczególnie warte uwagi wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione w badaniu EVIDENCE 2015. W ciągu 2 lat badania zmarło 17 osób. Lekarze uznali, że większość przypadków zgonów miało mało prawdopodobny związek z przyjmowaniem LIR. Jednak zdaniem lekarzy zgon 2 pacjentów mógł mieć związek z przyjmowaniem LIR. Pierwszy pacjent zmarł 4 miesiące po rozpoczęciu terapii LIR na raka trzustki, natomiast drugi pacjent, zmarł po 23 miesiącach na wieloogniskowego raka wątroby.

Wnioskodawca jako dodatkowy dowód naukowy dołączył publikację Ostwal 2016 oceniającą skuteczność LIR na podstawie przeglądu literatury rzeczywistej praktyki klinicznej. W publikacji tej wykazano, że LIR zmniejsza poziom HbA1c i masy ciała. Hipoglikemia częściej występowała, kiedy terapia LIR prowadzona była w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Wyniki te są zgodne z wynikami innych badań obserwacyjnych. Do analizy dodatkowo wnioskodawca włączył również randomizowane badanie LEADER porównujące LIR i PLC. Zgodnie z opinią eksperta prof. dr hab. n. med. Elżbiety Bandurskiej-Stankiewicz warte podkreślenia są wyniki tego badania. „LEADER jest badaniem, którego celem było potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania liraglutylu pod względem występowania epizodów sercowo-naczyniowych. Do badania włączono (...) pacjentów z cukrzycą typu 2 znajdujących się w grupie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego (...). Pierwszorzędowym celem badania było określenie różnicy w występowaniu następujących zdarzeń sercowo naczyniowych w obu grupach: śmierci z powodu sercowo-naczyniowego, a także udaru i zawału serca nie zakończone śmiercią. (...) Wyniki wskazały na niższe liczby opisywanych zdarzeń podczas terapii liraglutylem, co bezpośrednio potwierdza nie tylko bezpieczeństwo leku, ale także działanie ochronne”. Zdaniem analityków Agencji badania nad bezpieczeństwem stosowania LIR powinny być nadal prowadzone ze względu na niewielką populację badania LEAD-5.

Analitycy zwracają uwagę na brak nowych dowodów naukowych na temat skuteczności LIR w porównaniu z GLA w porównaniu do analizy klinicznej dla preparatu Victoza ocenionej w AWA z 2013 r. (AOTM-OT-4350-16/2013). W AWA z 2013 roku również jedynym włączonym badaniem było LEAD-5 opublikowane w 2009 r.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena kosztów-użyteczności stosowania LIR w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej MET oraz SUL, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, przy czym LIR powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy 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.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. liraglutyd porównano z insuliną NPH oraz długodziałającymi analogami insuliny (insulina glargine i detemir) przy założeniu, że skuteczność insuliny detemir (DET) jest taka sama jak skuteczność insuliny glargine (GLA) i jednocześnie, że skuteczność insuliny NPH jest taka sama, jak skuteczność GLA.

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 40-letni horyzont czasowy (odpowiadający horyzontowi dożywotniemu), w którym wyróżniono 2 etapy. Pierwszy, 5-letni etap obejmował podawanie LIR lub komparatora. Po 5 latach dotychczasowe leczenie zastępowano zintensyfikowaną insulinoterapią.

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

##### Model

W AE wykorzystano CORE *Diabetes Model* – aplikację internetową opartą na modelu Markowa z rocznym cyklem.

Model w obliczeniach uwzględnia:

- charakterystykę wyjściową kohorty (*cohort*)
  - czynniki demograficzne (wiek, płeć, czas trwania cukrzycy i grupę etniczną);
  - wyjściowe czynniki ryzyka (poziom HbA1c, skurczowe ciśnienie tętnicze, poziom HDL, LDL i TG, BMI, liczba wypalanych dziennie papierosów oraz spożycie alkoholu);
  - wyjściowe powikłania (sercowo-naczyniowe, zaburzenia nerek, retinopatie, obrzęki plamki żółtej, zaćmę, zespół stopy cukrzycowej i powikłania neuropatyczne);
- dane ekonomiczne (*economics*) obejmujące koszty bezpośrednie (koszty leczenia powikłań i koszty postępowania w cukrzycy), stopy dyskontowe i dane związane z jakością życia;
- dane kliniczne (*treatment*) – informacje dotyczące terapii i jej efektów, zmiany poszczególnych parametrów fizjologicznych

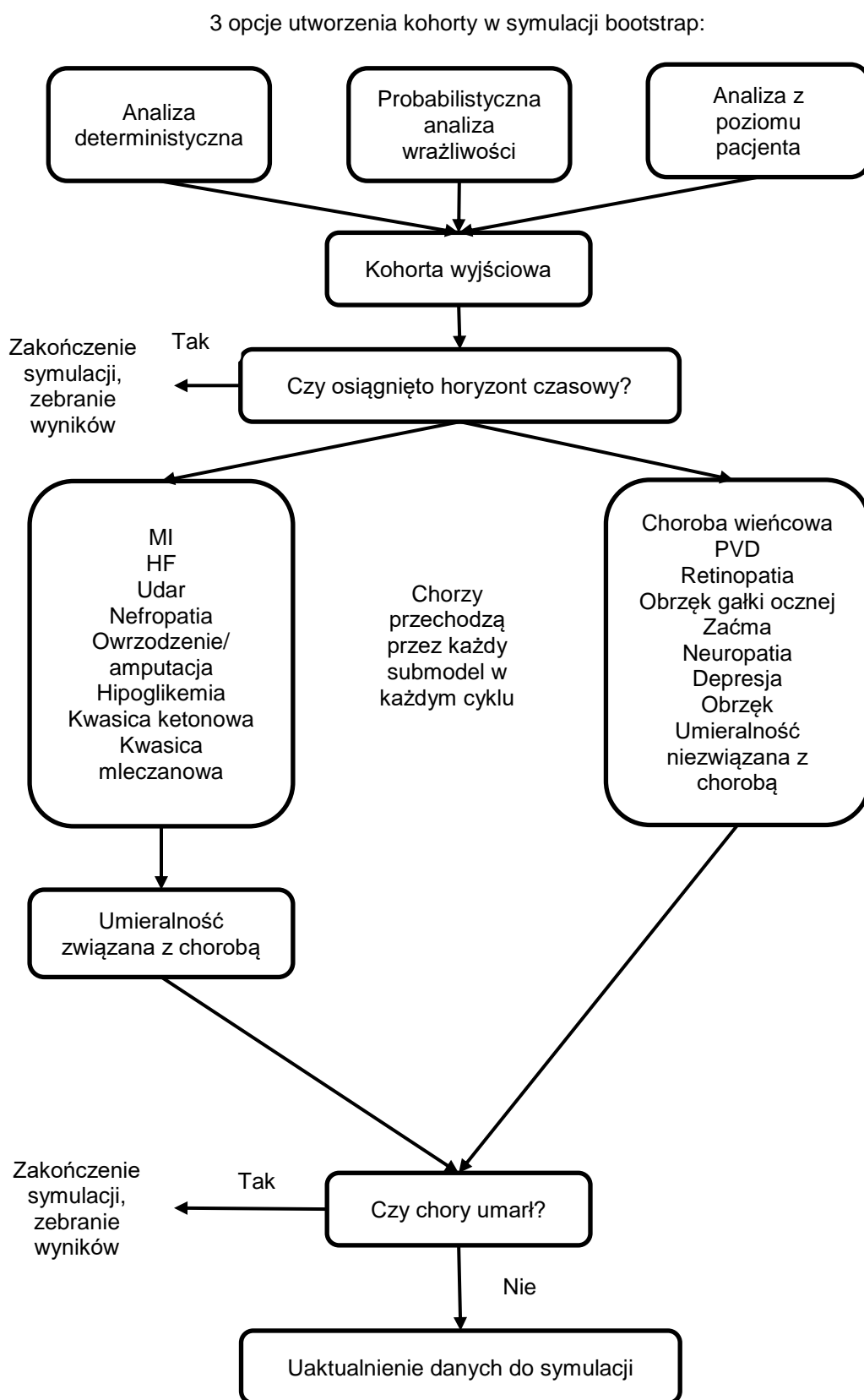
- dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych (*treatment algorithm*) – dane o ścieżkach terapeutycznych, efektach leczenia i zmianach parametrów fizjologicznych;
- koszty leczenia (*treatment cost group*) – baza danych, w której zbierane są koszty stosowania interwencji i komparatorów oraz zintensyfikowanej insulinoaterapii;
- inne postępowanie medyczne w leczeniu towarzyszącym cukrzycy (*other management*) obejmuje m.in. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych stosowanych z związku z powikłaniami cukrzycy;
- parametry kliniczne (*clinical*) – dane opisujące naturalną progresję choroby w modelu, w tym związek czynników ryzyka z powikłaniami cukrzycy, długookresową progresję parametrów fizjologicznych, wpływ leczenia towarzyszącego na przebieg choroby, a także modelowanie umieralności.

Model uwzględnia 17 submodeli symulujących istotne w cukrzycy powikłania, tj.: zawał mięśnia sercowego, chorobę wieńcową, niewydolność serca, chorobę naczyń obwodowych, obrzęk płamki żółtej, zaćmę, hipoglikemię, nefropatię, neuropatię, retinopatię, zespół stopy cukrzycowej i amputacje, udary, kwasicę ketonową i mleczanową, obrzęki, depresję, a także umieralność z powodów niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy. Każdy submodel biegnie równolegle, przez co ich zastosowanie umożliwia symulację powiązań między wystąpieniem różnych powikłań u danego chorego. W submodelach dotyczących hipoglikemii i stopy cukrzycowej cykle wynoszą odpowiednio 3 i 1 miesiąc. W pozostałych submodelach cykl ma długość 1 roku.

Całkowite koszty i średnia wartość QALY szacowane są jako funkcje stanów związanych z powikłaniami cukrzycy i zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić w każdym cyklu. QALY jest obliczane jako funkcja stanów powikłań cukrzycy w ciągu rocznego cyklu, pomniejszona o nagłe zdarzenia niepożądane.

Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek. Na rysunku uwzględniono także przeprowadzenie analizy z perspektywy pojedynczego pacjenta – moduł ten nie został wykorzystany w niniejszej analizie.

Rysunek 3. Struktura IMS Diabetes CORE Model (źródło: AE wnioskodawcy)



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna



W modelu uwzględniono następujące parametry skuteczności klinicznej:

- zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- zmianę ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP),
- zmianę stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów,
- zmianę wskaźnika masy ciała (BMI).

W modelu wykorzystano także wyniki oceny bezpieczeństwa obejmujące częstość ciężkich i łagodnych zdarzeń hipoglikemicznych oraz roczną utratę użyteczności związaną z leczeniem.

Dane na temat skuteczności klinicznej LIR 1,8 mg i GLA przyjęto na podstawie wyników analizy *post-hoc* dla subpopulacji BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> z badania LEAD 5. W związku z faktem, że częściej stosowaną dawką LIR jest dawka 1,2 mg w modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla dawki 1,2 mg, które obliczono na podstawie regresji liniowej wyników z badań LEAD 1, 2, 3, 4, w których LIR był porównywany z innymi komparatorami.

Dla NPH i insuliny detemir (DET) przyjęto takie same wartości skuteczności jak dla GLA. Uzasadnienie takiego podejścia przedstawiono w rozdziale 3.6 AWA.

W AE na podstawie badania Lee 2005 uwzględniono roczną utratę użyteczności związaną z leczeniem przy BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Założono, że wzrost BMI o 1 kg/m<sup>2</sup> obniża wartość użyteczności o 0,01. Łączną utratę użyteczności związanej z leczeniem oszacowano przez obliczenie różnicy wartości BMI po leczeniu i BMI=25 kg/m<sup>2</sup>, a następnie przemnożenie tej różnicy przez 0,01.

**Tabela 24. Wyniki zdrowotne zaimplementowane w modelu (na podstawie AE wnioskodawcy)**

Parametr	LIR 1,8 mg, średnia (SD)	GLA/LAA/NPH, średnia (SD)	Analiza regresji, LIR 1,2 mg, średnia (SD)*
Zmiana HbA1c [%]	-1,21 (1,354)	-0,742 (1,286)	-1,155 (1,354)
Zmiana SBP [mmHg]	-6,752 (17,18)	1,51 (16,606)	-6,99 (17,18)
Zmiana TC [mg/dl]	9,519 (40,833)	8,577 (39,152)	19,361 (40,833)
Zmiana LDL [mg/dl]	6,917 (30,237)	12,862 (28,804)	9,608 (30,237)
Zmiana HDL [mg/dl]	-0,993 (9,625)	0,751 (9,193)	-0,8 (9,625)
Zmiana TG [mg/dl]	40,356 (181,758)	-9,762 (173,545)	40,912 (181,758)
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-1,04 (0,976)	0,526 (0,992)	-0,743 (0,976)
Częstość ciężkich zdarzeń hipoglikemicznych/100 pacjentów/rok	0	0	0
Częstość łagodnych zdarzeń hipoglikemicznych/100 pacjentów/rok	110,4	57,2	110,4
Roczna utrata użyteczności	-0,12596	-0,14162	-0,12893

Skróty: HbA1c - hemoglobina glikowana, LAA – długodziałające analogi insuliny, SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe, TG – trójglicerydy, BMI - wskaźnik masy ciała

### Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

#### Koszty terapii

Uwzględniono koszt zakupu LIR lub komparatorów, doustnych leków przeciwcukrzycowych (MET i SUL), pasków i nakłuwaczy.

Cena LIR została przyjęta na podstawie wniosku refundacyjnego.

Koszty preparatów refundowanych w cukrzycy - NPH, GLA, DET i pozostałych preparatów insuliny oraz glimepirydu i metforminy obliczono na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu leków refundowanych jako średnią ważoną udziałem preparatów w rynku na podstawie danych NFZ pochodzących z komunikatu DGL za styczeń-grudzień 2016.

Koszty igieł i nakłuwaczy pochodzą z wybranego sklepu internetowego.

#### Koszty leczenia powikłań

W ramach leczenia powikłań uwzględniono koszty z zakresu transplantologii, nefrologii, chirurgii i diabetologii, kardiologii, okulistyki oraz neurologii.

Zużycie zasobów szacowano na podstawie wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensusu zespołów eksperckich. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji i dane niepublikowane z baz danych prowadzonych przez ekspertów.

Koszty zbiegów, wizyt lekarskich i hospitalizacji wyceniono na podstawie Statystyk JGP i Zarządzenia Prezesa NFZ, wyceny punktowe zostały przyjęte zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.

W AE przyjęto następujące wyceny punktowe:

- dla procedur szpitalnych 52 zł/pkt zgodnie z Systemem Jednorodnych Grup Pacjentów
- dla procedur wykonywanych w trybie ambulatoryjnym i porad specjalistycznych przyjęto średnią wycenę z ośrodków o największej wartości kontraktów w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z 3 województw o największej populacji (mazowieckie, śląskie, wielkopolskie).

Koszty leków stosowanych w leczeniu powikłań szacowano na podstawie danych NFZ oraz Obwieszczenia MZ (koszty ponoszone przez pacjenta oraz w sytuacji, gdy koszt danego leku dla płatnika był niższy niż to wynikało z danych refundacyjnych NFZ). W przypadku leków nierefundowanych (aspiryna) cenę przyjęto na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów leczenia powikłań przedstawiono w opracowaniu „Polskie dane kosztowe. Aktualizacja 2017.”

### Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy w modelu przyjęto wartości użyteczności z aktualnej wersji modelu CORE (tj. 9.0). W modelu tym wartości użyteczności stanów zdrowia są aktualizowane w oparciu o wyniki z opublikowanych badań. Wartości te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

W przypadku pacjentów, u których występuje więcej niż jedno powikłanie cukrzycy, model przyjmuje do obliczeń wartość najniższą spośród użyteczności dla poszczególnych powikłań. Jeśli u pacjenta dodatkowo wystąpi działanie powiązane z utratą użyteczności (oznaczone w tabeli gwiazdką), to wartość użyteczności dla danego stanu jest pomniejszana o wartość użyteczności dla tego zdarzenia.

**Tabela 25. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu CORE**

Zdarzenie/stan	Wartość użyteczności	Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,8140	Clarke 2002
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku	-0,1290*	Clarke 2002
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach	0,7360	Clarke 2002
Choroba wieńcowa	0,6820	Clarke 2002
Niewydolność serca	0,6330	Clarke 2002
Udar w pierwszym roku	-0,1810*	Clarke 2002
Udar w kolejnych latach	0,5450	Clarke 2002
Choroba naczyń obwodowych	0,5700	Tengs 2000
Mikroalbuminuria	0,8140	bd
Ciężka proteinuria	0,8140	bd
Hemodializa	0,6040	Wasserfallen 2004
Dializa otrzewnowa	0,6120	Wasserfallen 2004
Przeszczep nerki	0,7500	Tengs 2000
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	0,7900	Sharma 2003
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0,7900	Sharma 2003
Obrzęk płamki żółtej	0,7900	Sharma 2003
Utrata wzroku	0,6700	Lloyd 2008
Zaćma	0,6200	Hopkins 2008
Neuropatia	0,6300	Lloyd 2008

Zdarzenie/stan	Wartość użyteczności	Źródło
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia	0,8140	bd
Owrzodzenie	0,7500	Redekop 2004
Amputacja kończyny w pierwszym roku	-0,5380*	Clarke 2002
Amputacja kończyny w kolejnych latach	0,4020	Clarke 2002
Ciężka hipoglikemia	-0,0118*	Currie 2006
Łagodna hipoglikemia	-0,0035*	Currie 2006
Łagodna hipoglikemia dzienna	-0,0050*	Evans 2013
Łagodna hipoglikemia nocna	-0,0070*	Evans 2013
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej w ciągu dnia	-0,0183*	Marret 2011
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej w nocy	-0,0183*	Marret 2011
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej w ciągu dnia	-0,0550*	Evans 2013
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej w nocy	-0,0570*	Evans 2013
Kwasica ketonowa	0,0000	bd
Kwasica mleczanowa	0,0000	bd
Obrzęk	0,0000	bd
Po obrzęku	0,8140	bd
Depresja nieleczona	0,8140	Goldney 1995
Depresja leczona	0,8140	bd

\*utrata użyteczności; bd – brak danych (ze względu na brak danych dla danego stanu zdrowia przyjęto wartość użyteczności bez powikłań / dla kwasicy ketonowej i mleczanowej oraz obrzęku przyjęto wartość 0)

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej LIR vs NPH

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	LIR z RSS	NPH	LIR bez RSS	NPH	LIR z RSS	NPH	LIR bez RSS	NPH
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■		■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■				■			
ICUR [zł/QALY]	51 260		56 041		48 857		53 639	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie LIR w miejsce NPH jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania LIR vs NPH przy uwzględnieniu RSS wyniósł 51 260 zł/QALY z perspektywy NFZ i 48 857 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej LIR vs LAA

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	LIR z RSS	LAA	LIR bez RSS	LAA	LIR z RSS	LAA	LIR bez RSS	LAA
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■		■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■	■	■	■

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	LIR z RSS	LAA	LIR bez RSS	LAA	LIR z RSS	LAA	LIR bez RSS	LAA
Efekt inkrementalny [QALY]								
ICUR [zł/QALY]	48 846		53 628		41 256		46 038	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy NFZ stosowanie LIR w miejsce LAA jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania LIR vs NPH przy uwzględnieniu RSS wyniósł 48 846 zł/QALY z perspektywy NFZ i 41 256 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 28. Wyniki analizy progowej

Wariant porównania	vs NPH	vs LAA
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Z RSS		
Bez RSS	716,05	727,01
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Z RSS		
Bez RSS	724,21	758,74

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- W wariancie z RSS:
  - [ ] zł z perspektywy NFZ i [ ] zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z NPH,
  - [ ] zł z perspektywy NFZ i [ ] zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z LAA.
- W wariancie bez RSS:
  - 716,05 zł z perspektywy NFZ i 724,21 zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z NPH,
  - 727,01 zł z perspektywy NFZ i 758,74 zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z LAA.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Analiza jednokierunkowa

Największy wzrost wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- przyjęcie scenariusza odpowiadającego populacji całkowitej LEAD 5
  - LIR vs NPH – zwiększenie ICUR o 64% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej,
  - LIR vs LAA – zwiększenie ICUR o 65% z perspektywy NFZ i 67% z perspektywy wspólnej;
- wprowadzenie zintensyfikowanej insulinoaterapii po 8 latach leczenia LIR lub komparatorami
  - LIR vs NPH – zwiększenie ICUR o 49% z perspektywy NFZ i o 48 % z perspektywy wspólnej

<sup>2</sup> 130 002 zł

- LIR vs LAA – zwiększenie ICUR o 48% z perspektywy NFZ i o 49 % z perspektywy wspólnej
- uwzględnienie skuteczności dla dawki 1,8 mg LIR
  - LIR vs NPH – zwiększenie ICUR o 30% z perspektywy NFZ i o 33 % z perspektywy wspólnej,
  - LIR vs LAA – zwiększenie ICUR o 32% z perspektywy NFZ i 43% z perspektywy wspólnej;
- brak występowania rocznej utraty użyteczności związanej z leczeniem – zarówno dla LIR vs NPH jak i LIR vs LAA zwiększenie ICUR o 33% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej;
- 20-letni horyzont czasowy
  - LIR vs NPH – zwiększenie ICUR o 24% z perspektywy NFZ i o 22% z perspektywy wspólnej,
  - LIR vs LAA – zwiększenie ICUR o 24% z perspektywy NFZ i 21% z perspektywy wspólnej.

Największy spadek wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- wprowadzenie zintensyfikowanej insulinoterapii po 2 latach leczenia LIR lub komparatorami
  - LIR vs NPH – zmniejszenie ICUR o 64% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej
  - LIR vs LAA – zmniejszenie ICUR o 64% z perspektywy NFZ i 66% z perspektywy wspólnej;
- przyjęcie stopy dyskontowej 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych – zarówno dla LIR vs NPH, jak i LIR vs LAA, zmniejszenie ICUR o 28% z perspektywy NFZ i o 26% z perspektywy wspólnej.

Mniejszy wpływ na wartość współczynnika ICUR ma założenie zmian  $\pm 10\%$  odchylenie w kosztach powikłań. Przyjęcie wariantu minimalnych kosztów tego typu zarówno dla LIR vs NPH, jak i LIR vs LAA, wiąże się z wzrostem ICUR o 1% z perspektywy NFZ i 2% z perspektywy wspólnej. Z kolei przy wariancie maksymalnym tej kategorii kosztów wartość ICUR maleje odpowiednio o 1% i 2% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej.

Przyjęcie alternatywnego źródła danych o użyteczności skutkuje obniżeniem ICUR o 5% z perspektywy NFZ i wspólnej zarówno dla LIR vs NPH jak i LIR vs LAA.

### **Analiza probabilistyczna**

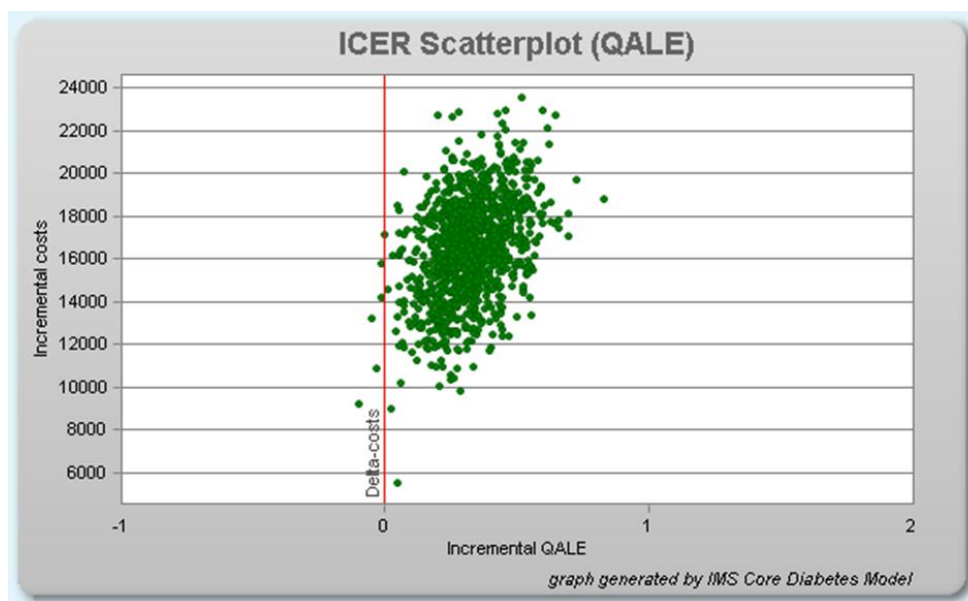
Na podstawie wyników analizy probabilistycznej dla porównania LIR vs NPH zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (z RSS) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z niskim (<0-10%) ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdą się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 95%.

Przeprowadzona analiza wykazała, że oceniana technologia jest mniej skuteczna i droższa (zdominowana) jedynie dla pojedynczych wyników (II ćwiartka).

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

**Rysunek 4. Wykres scatter plot: liraglutyd 1,2 mg vs insulina NPH z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.**

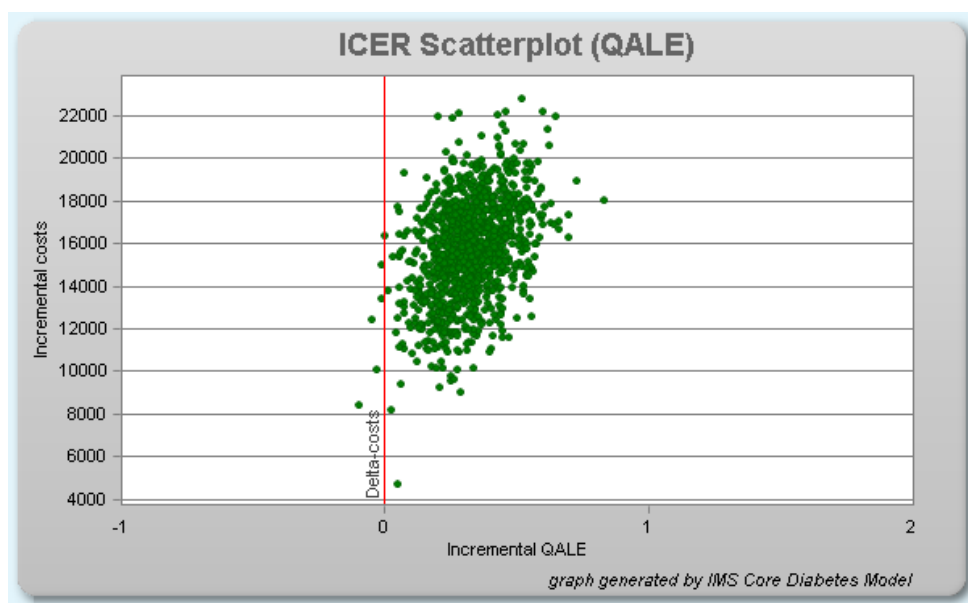
Na podstawie wyników analizy probabilistycznej dla porównania LIR vs LAA zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (analiza z RSS) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z niskim (<0-10%) ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie w kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100%.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdą się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 95%.

Przeprowadzona analiza wykazała, że oceniana technologia jest mniej skuteczna i droższa (zdominowana) jedynie dla pojedynczych wyników (II ćwiartka).

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

**Rysunek 5. Wykres scatter plot: liraglutyd 1,2 mg vs LAA z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W AE wykorzystano subpopulację z badania LEAD 5 o BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> wyodrębnioną na podstawie nieopublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę, w której średnia wartość HbA <sub>1c</sub> wynosiła 8,2%. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do populacji uwzględnionej w AE.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	Skuteczność dla GLA została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny, jednak skuteczność dla NPH (głównego komparatora w AE) i dla DET przyjęto jednakową, jak dla GLA ze względu na brak badań <i>head to head</i> i wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące porównania GLA vs NPH. Kwestia wyboru komparatorów została szczerzej omówiona w rozdziale 3.6 niniejszej AWA
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Jednak w modelu wykorzystano domyślne użyteczności modelu CORE 9.0, które są zbieżne z wynikami PS.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie terapii preparatem Victoza z długodziałającymi analogami insuliny (GLA, DET) oraz insuliną NPH. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętych komparatorów, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.6 niniejszej AWA. Uwzględnione w AE komparatory są zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.

W AE wnioskodawcy wykorzystano model IMS CORE Diabetes Model. Narzędzie zostało wielokrotnie zwalidowane, co zostało szerzej opisane w rozdz. 5.3.3 niniejszej AWA. Zdaniem analityków model przedstawiony przez wnioskodawcę nie umożliwia prostej weryfikacji obliczeń oraz założeń i struktury modelu, przez co nie jest w pełni transparentny. Związane jest to z przeliczaniem wyników przez procesor, w którym analizy są kolejgowane, tzn. model umieszczony na stronie internetowej nie przelicza wyników, a jedynie przesyła dane do głównego procesora, co z kolei może wiązać się z długim czasem oczekiwania na otrzymanie wyników. Dodatkowo na stronie internetowej <http://www.core-diabetes.com> zaleca się przejście szkolenia przez użytkownika z zakresu obsługi modelu, aby móc poprawnie z niego korzystać. W związku z powyższym należy uznać, że analitycy Agencji nie mają możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń, a to wiąże się z ograniczonym wnioskowaniem na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Również w publikacji Aberdeen HTA Group z 2009 roku zwrócono uwagę, że model CORE nie spełnia kryteriów akceptowalności NICE w odniesieniu do użytego oprogramowania oraz transparentności. Zaznaczono jednak, że zastosowanie modelu CORE zostało zaakceptowane przez NICE.

Wnioskodawca dokonał oszacowania ceny progowej w oddzielnym arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel, gdyż IMS CORE Diabetes Model nie umożliwia przeprowadzenia powyższych obliczeń.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwzględniona w AE cena LIR uwzględnia

, ponieważ stanowi ono założenie konserwatywne.

Dane wejściowe w zakresie charakterystyki populacji, a także dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa LIR 1,8 mg i GLA pozyskano z badania LEAD 5. Należy zwrócić uwagę, że brak jest danych dla wnioskowanej populacji z  $HbA1c \geq 8\%$  i  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ . W AE wykorzystano subpopulację z badania LEAD 5 o  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  wyodrębnioną na podstawie nieopublikowanych danych dostarczonych przez wnioskodawcę, w której średnia wartość  $HbA1c$  wynosiła . Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do populacji uwzględnionej w AE.

W AE wnioskodawca zamieścił informację w modelu przyjęto wartości użyteczności z aktualnej wersji modelu CORE (tj. 9.0). Jednak wartość użyteczności dla cukrzycy typu drugiego zaimplementowana w wersji 9.0 CORE wynosi 0,785, a nie 0,814 jak zostało to założone w AE wnioskodawcy. Wspomniana wartość 0,785 została przetestowana jedynie w analizie wrażliwości.

Wnioskodawca w danych wejściowych dotyczących częstości ciężkich zdarzeń hipoglikemicznych/100 pacjentów/rok zarówno dla interwencji jak i komparatora wartość 0, powołując się na wniosek złożony do NICE. Pomimo, iż w analizie bezpieczeństwa w AKL nie stwierdzono wyników istotnych statystycznie dotyczących częstości występowania ciężkiej hipoglikemii, to w grupie LIR zaobserwowano 5 przypadków a w grupie GLA – 0.

W kontekście danych wejściowych analitycy wskazują na wykazany w AKL brak istotnej statystycznie różnicy między LIR i GLA w wielkości zmiany wyjściowego  $HbA1c$ . Istotność statystyczną wykazano jednak w zakresie uzyskanych wartości końcowych  $HbA1c$  – wartość ta była istotnie statystycznie niższa w grupie LIR niż w grupie GLA.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących LIR w dawce 1,2 mg z komparatorami uwzględnionymi w AE wnioskodawca przeprowadził analizę regresji danych z badań LEAD 1-4 w celu uzyskania danych dla tej dawki, co stanowi ograniczenie AE. Wnioskodawca przedstawił jedynie opis wykonania analizy regresji, nie przedstawiając jednocześnie danych cząstkowych na podstawie których została ona przeprowadzona. Dodatkowo analiza regresji została wykonana w oparciu o badania, w których komparatory były inne niż w badaniu LEAD 5, tj. badaniu podstawowym w analizie klinicznej. Jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, że według prognoz wnioskodawcy zużycie LIR w dawce 1,2 mg w porównaniu z LIR 1,8 mg wynosi odpowiednio 80%:20%. Należy także zauważyć, że w analizie wrażliwości z perspektywy NFZ uwzględnienie kosztów i skuteczności LIR 1,8 mg skutkuje wzrostem ICUR ok. 30% zarówno w porównaniu z GLA jak i NPH (zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS).

Wnioskodawca w AE założył taką samą skuteczność NPH i DET jak GLA. Powyższe założenie argumentował pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla GLA w cukrzycy typu 2 (Rekomendacja nr 32/2013 z dn. 18.03.2013 r.). Analitycy nie kwestionują powyższych założeń, zwracają jednak uwagę, że brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność stosowania LIR z NPH i DET stanowi ograniczenie analizy. Podobne założenie zostało przyjęte także w AE dla będącego obecnie w ocenie Agencji preparatu Trulicity w podobnym do leku Victoza wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego przez wnioskodawcę 40-letniego horyzontu czasowego analizy. Zwracają jednak uwagę, że pięcioletni horyzont czasowy obejmujący stosowanie LIR lub komparatora (tj. czas przed wprowadzeniem intensyfikacji insulinoterapii) wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników poza horyzont badań klinicznych uwzględnionych w analizie. Taki sam horyzont czasowy (tj. 40-letni horyzont czasowy analizy, w tym 5-letni okres stosowania LIR lub komparatora) został uwzględniony we wniosku złożonym do NICE. W rekomendacji NICE z 2009 roku zwrócono także uwagę, że średnia dawka dobową 24 IU GLA z badania LEAD 5 może być mniejsza niż średnia dawka dobową stosowana w praktyce klinicznej. W uzupełnieniu analizy względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wpływ zmiany dawkowania komparatora o  $\pm 20\%$ , co wiązało się ze zmianą współczynnika ICUR o 3-7% w porównaniu do analizy podstawowej.



W kontekście danych kosztowych analitycy zwracają uwagę na nieuwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym. Działania niepożądane związane z tym układem są według WHO najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku Victoza. Również zgodnie z ChPL preparatu Victoza najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie badań klinicznych były zaburzenia ze strony układu pokarmowego: nudności i biegunka występowały bardzo często, natomiast wymioty, zaparcie, ból brzucha i dyspepsja występowały często. Nie uwzględniono także kosztów związanych z leczeniem zapalenia i nowotworu trzustki. Zgodnie ChPL preparatu Victoza stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Z kolei zarówno EMA, jak i FDA w alertach bezpieczeństwa dotyczących wnioskowanego leku wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych, zwanych metapalazją kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W opisie walidacji modelu wnioskodawca powołał się na publikacje Palmer 2004 i McEwan 2014.

W publikacji Palmer 2004 przedstawiono metodologię i współczynniki determinacji (miara jakości dopasowania modelu) dla walidacji wewnętrznej i zewnętrznej modelu, przy czym była to walidacja wersji modelu starszej niż obecna. Walidację przeprowadzono poprzez sprawdzenie zgodności symulacji z wynikami obserwowanymi w badaniach klinicznych i epidemiologicznych. Współczynniki determinacji wyniosły 0,9574 i 0,9023 odpowiednio dla walidacji wewnętrznej i dla zewnętrznej ( $R^2$  w zakresie 0,9-1,0 świadczy o bardzo dobrym dopasowaniu modelu).

Z kolei w publikacji McEwan 2014 przedstawiono wyniki ponownej weryfikacji (ocena czy model został wykonany zgodnie z przeznaczeniem i czy jest wolny od błędów) oraz walidacji zewnętrznej modelu. Celem ponownej walidacji było porównanie zwłaszcza w zakresie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Walidację przeprowadzono przy wykorzystaniu danych z badań klinicznych dla cukrzycy typu 2. Przeprowadzono 121 symulacji stratyfikowanych ze względu na długość okresu obserwacji w badaniach. Wyniki otrzymane z przeprowadzonych symulacji były spójne z zaobserwowanymi w poszczególnych badaniach. Dla wszystkich symulacji wartość  $R^2$  wynosiła 0,90. W cukrzycy typu 2 dla walidacji na podstawie badań krótkoterminowych (<15-letni horyzont obserwacji) wartość  $R^2$  wynosiła 0,88, a na podstawie badań długofalowych (<20 lat) – 0,92.

Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji, w związku z czym analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji. Analitycy nie zgłaszają jednak zastrzeżeń do sposobu walidacji modelu opisanych w przedłożonych przez wnioskodawcę publikacjach Palmer 2004 i McEwan 2014.

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutynu w cukrzycy typu 2. Wyniki odnalezionych analiz są spójne z wynikami AE wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych nie wykazała konieczności przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji produktu Victoza z insuliną NPH oraz analogami insulin długodziałającymi. Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatorów.

W analizie NICE 2009 dla preparatu Victoza także wykazano efektywność kosztową LIR 1,8 mg w porównaniu z GLA. W analizie nie przedstawiono porównania efektywności kosztowej LIR 1,2 mg z GLA, a także nie przedstawiono porównania obydwu dawek LIR z NPH. W analizie SMC 2007 wykazano efektywność kosztową zarówno LIR 1,2 mg, jak i 1,8 mg w porównaniu z GLA.

W analizie ekonomicznej dla preparatu Victoza ocenionej w AWA z 2013 r. (AOTM-OT-4350-16/2013) uzyskane wyniki również wskazywały na efektywność kosztową produktu Victoza z GLA i NPH. Dla porównania schematu 1,2 mg LIR+MET+SUL z NPH+MET+SUL wartość ICUR z perspektywy NFZ wyniosła 48 676 zł/QALY w wersji

z RSS i 59 303 zł/QALY bez RSS. Z kolei w porównaniu 1,2 mg LIR+MET+SUL z GLA+MET+SUL wartość ICUR wyniosła 42 499 zł/QALY w wersji z RSS i 53 126 zł/QALY bez RSS.

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie badania uwzględnionego w AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do uwzględnienia w AE danych dla subpopulacji z badania LEAD 5 o BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz przyjęcie jako częściej stosowanej dawki LIR 1,2 mg. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że parametry skuteczności LIR 1,2 mg ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących LIR w tej dawce z komparatorami, uzyskano na podstawie wyników regresji liniowej. W analizie przedstawiono jednak tylko sposób wykonania regresji nie przedstawiając jednocześnie danych cząstkowych, na podstawie których została ona przeprowadzona. Ograniczenie stanowi także przyjęcie skuteczności insuliny NPH na podstawie założenia o skuteczności porównywalnej z insuliną GLA.

Analitycy zwracają uwagę na rozbieżność w zakresie przyjętego przez wnioskodawcę założenia dotyczącego czasu do intensyfikacji leczenia w stosunku do będącego obecnie w ocenie Agencji preparatu Trulicity w podobnym wskazaniu refundacyjnym. W AE dla leku Victoza czas do wprowadzenia intensyfikacji insulinoterapii wynosi 5 lat, z kolei w AE dla Trulicity intensyfikację insulinoterapii założono po 2 latach. Założenia odnośnie czasu, po którym wprowadzona zostanie intensyfikacja insulinoterapii ma znaczny wpływ na współczynnik ICUR, co zostano przedstawione w analizie wrażliwości. Z analizy wrażliwości wynika, że wprowadzenie zintensyfikowanej insulinoterapii po 8 latach leczenia LIR lub komparatorami zarówno dla porównania LIR vs NPH jak i LIR vs LAA w wariancie z RSS wiąże się ze zwiększeniem ICUR o ok. 49% z perspektywy NFZ i o 48 % z perspektywy wspólnej. Z kolei intensyfikacja insulinoterapii po 2 latach w scenariuszu z RSS powoduje spadek wartości ICUR dla LIR vs NPH o 64% z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej, a dla LIR vs LAA o 64% z perspektywy NFZ i 66% z perspektywy wspólnej.

W AE dla preparatu Trulicity jako komparator również przyjęto insulinę NPH. Porównanie wyników analizy podstawowej dla leków Victoza i Trulicity wskazuje na mniejszą wartość uzyskiwanego współczynnika ICUR dla porównania Victoza vs NPH niż Trulicity vs NPH (odpowiednio 51 260 zł/QALY vs 68 011 PLN/QALY z perspektywy NFZ w scenariuszach z RSS). Dodatkowo analiza wrażliwości dla leku Trulicity uwzględniająca scenariusz, w którym wprowadzenie zintensyfikowanej insulinoterapii ma miejsce po 5 latach leczenia LIR lub komparatorami wiązało się z przekroczeniem przez ten lek prognozy opłacalności (tj. 130 002 PLN/QALY).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego (NFZ) wydania pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Victoza (liraglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów 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>, przy czym liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy 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.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz z perspektywy pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Kluczowe założenia

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, który zakłada brak zgody na refundację produktu leczniczego Victoza i pozostanie przy leczeniu pacjentów insuliną NPH,
- nowy, który zakłada objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza w ocenianym wskazaniu i zakwalifikowanie go do nowej grupy limitowej z odpłatnością ryczałtową.

Założono, że sprzedaż liraglutylu wpłynie na zmniejszenie sprzedaży insuliny bazowej NPH, jako głównej refundowanej alternatywnej technologii na tym etapie leczenia według wytycznych klinicznych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową w wariancie podstawowym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych (IMS) pochodzących z 7 europejskich krajów o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji do wnioskowanego, czyli z Bułgarii, Finlandii, Holandii, Portugalii, Słowenii, Wielkiej Brytanii i Czech. Dane te przedstawiały procentowy udział wszystkich agonistów receptora GLP-1 w sprzedaży leków stosowanych w leczeniu cukrzycy (kod ATC: A10). Ponieważ liraglutyd w przypadku wydania zgody na finansowanie z budżetu płatnika publicznego będzie jedynym refundowanym agonistą GLP-1 na terytorium RP, przyjęto, że jego udziały będą wynosiły 100% udziałów wszystkich agonistów GLP-1 w rynku leków przeciwcukrzycowych. Na podstawie ekstrapolacji ww. danych sprzedażowych oszacowano prognozowaną sprzedaż leku Victoza w Polsce na 130 596 opakowań w 1 roku i 252 146 w 2 roku analizy.

Przy przyjętym założeniu, że 80% pacjentów stosuje dawkę dzienną 1,2 mg a 20% 1,8 mg obliczono, że populacja docelowa w wariancie podstawowym wyniesie odpowiednio 9 751 i 18 827 pacjentów w pierwszym i drugim roku analizy (lata 2018-2019).

Populację docelową w wariancie minimalnym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z kraju o najniższej sprzedaży spośród siedmiu o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji, tj. z Bułgarii. Populacja ta wyniosła odpowiednio 3 138 i 10 585 pacjentów w 1 i 2 roku.

Populację docelową w wariancie maksymalnym oszacowano na podstawie danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia i badania Witek 2012, na podstawie którego określono odsetek chorych z poziomem hemoglobiny glikowanej HbA1c  $\geq 8\%$  oraz ciężką otyłością (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>). Zakładając wysycenie rynku na poziomie 50% w pierwszym roku i 90% w drugim roku analizy oszacowano liczebność populacji docelowej w scenariuszu maksymalnym na 12 410 pacjentów w pierwszym i 22 636 w drugim roku.

### Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi. Przyjęto również średnią dawkę dobową insuliny na poziomie 24 IU wg dawkowania w badaniu LEAD-5, natomiast dawkowanie wg wytycznych WHO (40 IU/dzień) badano w ramach analizy wrażliwości. Innymi kosztami, które testowano w analizie wrażliwości było przyjęcie średniego dawkowania liraglutylu na poziomie 1,3 mg/dzień oraz przyjęcie dwa razy większych kosztów monitorowania glukozy w przypadku insuliny NPH w stosunku do liraglutylu.

Ze względu na zbliżoną częstość występowania działań niepożądanych interwencji i komparatora przyjęto, że koszty ich leczenia nie są czynnikiem różnicującym oba scenariusze. Z tego samego powodu pominięto koszt igieł stosowanych w celu podania liraglutylu, insuliny NPH i insulin długodziałających.

Cena liraglutylu została przyjęta na podstawie wniosku refundacyjnego, a ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017 r. [redacted]

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	24 820	25 151
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1200	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	9 751 (3 138 – 12 410)	18 827 (10 585 – 22 636)

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii liraglutylidem w wariancie z RSS wydatki zwiększą się w pierwszym roku o ok. [redacted], natomiast w drugim roku o ok. [redacted]. natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną w pierwszym roku o ok. 51,4 mln zł a w drugim roku o ok. 99,3 mln zł.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	51 445 406	99 327 279		

\*koszt insuliny i koszt monitorowania glukozy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanego leku obciążenia z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w wariantcie z RSS wzrastają w pierwszym roku o ok. [redacted] i o ok. [redacted] w drugim roku analizy. [redacted]

W wariantcie bez RSS wydatki wzrastają odpowiednio o ok. 49,3 mln zł i 95,3 mln zł w 1 i 2 roku.

Tabela 32 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne	49 342 891	95 267 886		

\*koszt insuliny i koszt monitorowania glukozy

Oszczędności dla 1 pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania liraglutylu wyniosą 216 zł w każdym roku. Instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na koszty ponoszone przez chorych, a zatem warianty z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS są takie same.

Tabela 33 Wyniki analizy z perspektywy 1 pacjenta: oszacowania wnioskodawcy – wariant podstawowy (PLN)

Kategoria kosztów	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe*		
Koszty sumaryczne		
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe*		
Koszty sumaryczne		
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty sumaryczne	-216	-216

\*koszt insuliny i koszt monitorowania glukozy

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie oparto na danych sprzedażowych z 7 krajów o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji do wnioskowanego, aczkolwiek tylko jeden z tych krajów ma poziom PKB <i>per capita</i> zbliżony do Polski.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy obejmuje 2 lata (okres obowiązywania ewentualnej decyzji refundacyjnej).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Na dzień złożenia wniosku dostępne były bardziej aktualne dane, aczkolwiek nie wpłynęły one na wyniki analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono, że LIR przejmie udziały przede wszystkim od insuliny NPH.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W BIA założono przede wszystkim przejęcie udziałów od insuliny NPH, ze względu na nieco inne wskazanie refundacyjne insuliny glargine.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany, więc zweryfikowanie tych założeń jest utrudnione.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zużycie wnioskowanego leku w wariantach podstawowym i maksymalnym jest wyższe niż zaproponowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw. [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założenia poziomu odpłatności wnioskowanego leku, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2.3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do uzasadnienia kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2.3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości kluczowych parametrów modelu: oszacowania populacji docelowej, udziału poszczególnych insulin w insulinoterapii, dawki dziennej leku oraz zużycia dobowego pasków i nakłuwaczy. Nie uwzględniono ewentualnego wpisania wnioskowanego leku do wykazu leków dostępnych bezpłatnie dla świadczeniobiorców, którzy ukończyli 75 rok życia.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Główna niepewność w modelu dotyczy prognozowanej sprzedaży preparatu Victoza w Polsce, którą oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z siedmiu europejskich krajów o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji do wnioskowanego. Zastrzeżenia analityków Agencji budzi jednak fakt, że wskaźnik PKB *per capita* w 5 z 7 tych krajów jest znacząco wyższy od Polski. Jedynie wskaźnik Bułgarii jest niższy, a Portugalii zbliżony do wskaźnika w Polsce. Może to skutkować zawyżeniem prognozowanej sprzedaży liraglutylu w Polsce, a co za tym idzie

[redacted] oraz wyniki analizy innego agonisty receptora GLP-1, dulaglutylu (produkt leczniczy Trulicity), który jest obecnie oceniany w Agencji w podobnym wskazaniu. Tam

populacja docelowa, oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych jest o ok. 1/3 mniejsza niż w przypadku liraglutylu i wyniosła 6 205 pacjentów w pierwszym i 12 576 w drugim roku analizy. Dane uzyskane z Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawione w rozdziale 3.3, dotyczące pacjentów obecnie leczonych metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika są zbliżone do oszacowanej populacji docelowej.

W modelu przyjęto upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci będą kontynuować leczenie po upływie 12 miesięcy. Założenie to może wpływać na wielkość populacji docelowej, która w rzeczywistości może być mniejsza niż to wynika z oszacowań wnioskodawcy.

W analizie nie uwzględniono możliwości wpisania liraglutylu do wykazu leków dostępnych bezpłatnie dla świadczeniobiorców, którzy ukończyli 75 rok życia, ponieważ według wnioskodawcy koszty te nie wpłyną znacząco na wyniki analizy. Ponieważ na liście tej obecnie znajdują się metformina i insuliny bazowe, w opinii analityków Agencji niewykluczone jest, że wnioskowana interwencja również się tam znajdzie. Powyższe założenie powinno zostać uwzględnione w maksymalnym wariantcie oszacowań.

Do obliczenia wpływu na budżet w wariantcie podstawowym wnioskodawca przyjmuje, że przejęcie udziałów przez preparat Victoza nastąpi kosztem insuliny NPH. Koszty ważone udziałem w sprzedaży tych insulin wyliczane są na podstawie obecnie dostępnych danych sprzedaży z komunikatu DGL-NFZ za okres styczeń-grudzień 2016 r. oraz cen z Obwieszczenia MZ z dn. 23 lutego 2017 r. Insuliny glargine i detemir, pomimo uwzględnienia ich w AKL i AE, nie zostały ujęte w BIA jako komparator ze względu na nieco inne wskazanie refundacyjne. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do tego założenia.

Zużycie pasków i nakłuwaczy do monitorowania glukozy przyjęto wg opinii eksperta klinicznego na poziomie dwukrotnie większym przy leczeniu insuliną NPH niż przy stosowaniu liraglutylu. Należy zwrócić uwagę, że wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r. zużycie to jest tylko ok. 1,5 razy większe. W ocenianym obecnie w Agencji wniosku dla preparatu Trulicity analogiczne koszty monitorowania glukozy przyjęto na poziomie 1,4 razy większym.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W wyniku przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości, stwierdzono, że największy wpływ na wyniki BIA ma wielkość populacji docelowej.

Z uwzględnieniem RSS w scenariuszu minimalnym podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji preparatu Victoza spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. ██████████ w pierwszym roku oraz o ok. ██████████ w roku drugim. Z kolei w wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem RSS wydatki NFZ w pierwszym roku wzrosną o ok. ██████████, a w drugim o ok. ██████████. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wg różnych wariantów wielkości populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ.**

Wariant analizy	z RSS		bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	██████████	██████████	51 445 406	99 327 279
Wariant minimalny	██████████	██████████	16 552 592	55 842 633
Wariant maksymalny	██████████	██████████	65 470 070	119 421 324

W przypadku pozostałych parametrów największy wpływ na wyniki BIA ma odsetek chorych stosujących dawkę liraglutylu 1,2 mg/dzień. Jeżeli taką dawkę stosowałoby 60% pacjentów (czyli o 20 p.p. mniej niż w wariantcie podstawowym) to obciążenia płatnika publicznego wzrosną o ok. 5,4 mln zł w pierwszym roku i o ok. 10,3 mln zł w drugim roku. Dodatkowo przyjęcie równych kosztów monitorowania glukozy w scenariuszu istniejącym oraz nowym (zużycie dobowe pasków i nakłuwaczy dla insuliny i liraglutylu) generuje dodatkowe wydatki w wysokości ok. 2,1 mln zł w pierwszym roku i ok 4,1 mln zł w roku drugim.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji



. Wyniki dla tego scenariusza przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 36 Maksymalne wydatki z budżetu płatnika publicznego w wariantcie z RSS**

Horyzont czasowy	2 lata
Liczba chorych	
Liczba sprzedanych opakowań [szt.]	
Koszt leczenia insuliną [zł]	
Koszt leczenia liraglutylem [zł]	
Obciążenia budżetowe [zł]	

W przypadku wydania zgody na refundację wnioskowanego produktu leczniczego maksymalne wydatki budżetowe NFZ w wariantcie z RSS wyniosą ok. w ciągu 2 lat.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, 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.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Victoza w populacji docelowej w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego o około w pierwszym roku refundacji oraz około w drugim roku, natomiast w przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna będzie skutkowała wzrostem wydatków NFZ o około 51,4 mln zł w pierwszym roku i 99,3 mln zł w drugim roku refundacji.

Należy jednak zwrócić uwagę, że wielkość populacji docelowej dla preparatu Victoza oszacowana została na podstawie sprzedaży agonistów receptora GLP-1 w krajach o wyższym wskaźniku PKB/mieszkańca niż w Polsce, zatem sprzedaż leku Victoza w Polsce może być niższa od zakładanej.

Populacja oszacowana w niniejszej AWA jest wyższa niż w AWA dla dulaglutylu (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 sulfonylomocznika.

W przeprowadzonej w 2013 r. analizie weryfikacyjnej leku Victoza (AWA Victoza, OT.4350.16.2013) AWB wykazała w wariantcie z RSS wydatki inkrementalne na poziomie zł w pierwszym i zł w drugim roku analizy. Wydatki te ze względu na zaproponowany inny instrument dzielenia ryzyka, który został opisany w rozdziale 3.1.2.3. W wariantcie bez RSS dodatkowe obciążenia wyniosły odpowiednio 48,9 mln zł i 118,4 mln zł. W dokonanej w 2014 r. aktualizacji analizy wpływu na budżet, przy założeniu nowych warunków refundacji (również opisanych w rozdziale 3.1.2.3), wyniki wykazały, że objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza będzie się



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że wprowadzenie finansowania liraglutylu w analizowanym wskazaniu przyniesie dodatkowe wydatki w wariantcie podstawowym z RSS w wysokości ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [redacted] w drugim roku. Największe dodatkowe obciążenia przewiduje wariant maksymalny bez uwzględnienia RSS, czyli ok. 65,5 mln zł w pierwszym i ok. 119,5 mln w drugim roku.

Jako możliwe źródła oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Victoza w omawianym wskazaniu, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na możliwości obniżenia limitu finansowania w związku z wprowadzeniem na rynek tańszych odpowiedników dla następujących leków:

- adalimumabu (produkt leczniczy Humira)
- rytuksymabu (MabThera)
- tocilizumabu (RoActemra)
- panitumumabu (Vectibix)
- paliwizumabu (Synagis)
- omalizumabu (Xolair)

Wybór tych leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji czynnych, w związku z czym wnioskodawca spodziewa się oszczędności już od stycznia 2018 r. (w przypadku adalimumabu i panitumumabu od 2019 r.). Ponieważ ww. 6 produktów leczniczych refundowanych jest w ramach programów lekowych, zgodnie z art. 13 pkt 6 ustawy o refundacji założono, że oszczędności te będą na poziomie minimum 25%.

Prognozowane oszczędności oszacowano na podstawie danych refundacyjnych z komunikatów DGL za 2016 rok i przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37 Porównanie inkrementalnych kosztów refundacji terapii liraglutylidem i szacowanych oszczędności.**

	Wariant podstawowy (z RSS)		Wariant maksymalny (bez RSS)	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
<b>Koszty inkrementalne BIA (PLN)</b>	[redacted]	[redacted]	65,47 mln	119,42 mln
<b>Łączne oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników rytuksymabu, adalimumabu, tocilizumabu, panitumumabu, paliwizumabu, omalizumabu (PLN)</b>	77,87 mln	111,82 mln	77,87 mln	111,82 mln
<b>Różnica pomiędzy oszczędnościami a kosztami inkrementalnymi (PLN)</b>	[redacted]	[redacted]	-12,4 mln	7,6 mln

Oszacowane przez wnioskodawcę łączne oszczędności w ciągu dwóch lat wyniosą 189,69 mln zł. Jest to kwota wystarczająca na pokrycie łącznych dwuletnich inkrementalnych wydatków płatnika publicznego nawet w wariantcie maksymalnym nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka. Jednakże przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Brak jest rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki trafią do refundacji w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej w UE jednego z wymienionych w AR preparatów (rytuksymab) upłynął już w 2013 roku.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Victoza (liraglutyd) we wskazaniu cukrzyca typu 2 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31 lipca 2017 przy zastosowaniu słów kluczowych „liraglutide” oraz „Victoza”. Znalaziono 13 rekomendacji dla produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) oraz 2 rekomendacje dla innego preparatu zawierającego liraglutyd (Saxenda).

Dla preparatu Victoza znaleziono 6 rekomendacji negatywnych i 7 rekomendacji pozytywnych. Dla preparatu Saxenda wydano 2 negatywne rekomendacje, obie dotyczyły jednak leczenia otyłości i nadwagi w ramach uzupełnienia diety redukcyjnej i aktywności fizycznej u osób dorosłych, nie zaś cukrzyca typu 2. We wszystkich rekomendacjach odnoszono się do badań klinicznych dowodzących skutecznej redukcji HbA1c oraz masy ciała u pacjentów stosujących Victozę. Podnoszono również mniejsze niż w przypadku komparatorów ryzyko hipoglikemii. Przyczyną wydania negatywnych rekomendacji w większości przypadków był brak danych dotyczących wpływu leku na twarde punkty końcowe oraz brak badań oceniających odległe efekty leczenia, a także bezpieczeństwa leczenia w długiej perspektywie czasu. Rekomendacje pozytywne ograniczały zastosowanie Victozy do terapii trzeciej linii (jako trzeci lek doustny lub w ramach uzupełnienia terapii insuliną bazową z lub bez metforminy), w dwóch przypadkach dodając jako warunek współistnienie otyłości, a w przypadku jednej – dodając również czasowe ograniczenie refundacji (konieczność wykazania redukcji poziomu HbA1c i braku przyrostu masy ciała po 6 miesiącach leczenia).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla liraglutylu.

Organizacja (kraj)	Rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE (Irlandia)	2017	Leczenie cukrzyca typu 2 u dorosłych	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację refundacyjną dla liraglutylu (Victoza). <u>Uzasadnienie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W podsumowaniu uzasadnienia jako przyczynę podano brak danych na efektywność kosztową leku. Brak dostępu do pełnej treści uzasadnienia.</li> </ul>
SMC (Szkocja)	2017	Leczenie otyłości i nadwagi w ramach uzupełnienia diety redukcyjnej i aktywności fizycznej u osób dorosłych	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Saxenda) w terapii prowadzącej do redukcji masy ciała u osób dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math> lub</li> <li>• BMI <math>\geq 37 \text{ kg/m}^2</math> przy współistnieniu przynajmniej jednej jednostki chorobowej związanej z nadwagą (np. cukrzyca typu 2 lub stanów przedcukrzycowych, nadciśnienia tętniczego, obturacyjnego bezdechu sennego itp.)</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> Negatywna rekomendacja została wydana mimo braku wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania

Organizacja (kraj)	Rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	2016	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Victoza) jako monoterapię cukrzycy typu 2 u dorosłych w przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do stosowania metforminy. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywna rekomendacja została wydana mimo braku wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania
	2015	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Victoza) we wskazaniu: uzupełnienie leczenia insuliną bazową, gdy jej stosowanie, wraz z dietą i aktywnością fizyczną, nie pozwala na uzyskania zadawalającej kontroli gl kemii. <u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych dowiedziono, iż uzupełnienie schematu leczenia insuliną bazową (+ metformina) o liraglutyl pozwala na uzyskanie istotnej redukcji poziomu HbA1c (w porównaniu z placebo). W innym badaniu uzupełnienie schematu leczenia insuliną o pośrednim czasie działania (+ metformina) o liraglutyl zamiast o insulinę szybkodziałającą pozwala uzyskać większą redukcję poziomu HbA1c. W zestawieniu z dwoma innymi analogami GLP-1 Victoza okazała się również korzystniejsza z ekonomicznego punktu widzenia.
	2009	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Victoza) we wskazaniu ograniczonym do terapii trzeciej linii. <u>Uzasadnienie:</u> Nie wykazano korzyści ekonomicznych wynikających ze stosowania liraglutylu w terapii drugiej linii, jako uzupełnienie metforminy zamiast pochodnej sulfonylomocznika.
AWMSG (Walia)	2016	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Victoza) we wskazaniu: jako monoterapię cukrzycy typu 2 u dorosłych w przypadku nietolerancji lub istnienia przeciwwskazań do stosowania metforminy <u>Uzasadnienie:</u> Brak wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania.
	2015	Leczenie otyłości i nadwagi w ramach uzupełnienia diety redukcyjnej i aktywności fizycznej u osób dorosłych	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Saxenda) we wskazaniu: uzupełnienie diety redukcyjnej i aktywności fizycznej w terapii prowadzącej do redukcji masy ciała u osób dorosłych z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup> lub</li> <li>• BMI pomiędzy 27 kg/m<sup>2</sup> a 30 kg/m<sup>2</sup> przy współistnieniu przynajmniej jednej jednostki chorobowej związanej z nadwagą (np. cukrzyca typu 2 lub stanów przedcukrzycowych, nadciśnienia tętniczego, obturacyjnego bezdechu sennego itp.)</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> Brak wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania
	2015	Leczenie cukrzycy typu 2	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację refundacyjną dla liraglutylu (Victoza) do leczenia cukrzycy typu 2 w przypadku braku skuteczności terapii z zastosowaniem insuliny bazowej lub insuliny bazowej i leków doustnych. <u>Uzasadnienie:</u> Brak wniosku ze strony producenta odnośnie wyżej opisanego wskazania
HAS (Francja)	2015	Leczenie cukrzycy typu 2	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację dotyczącą refundacji liraglutylu (Victoza) w skojarzeniu z insuliną bazową oraz w terapii trójlekowej cukrzycy typu 2. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badań klinicznych w opinii ekspertów nie dostarczają dowodów na skuteczność kliniczną liraglutylu w terapii trójlekowej. Nie znaleziono także uzasadnienia dla stosowania leku w skojarzeniu z insuliną bazową.
	2009	Leczenie cukrzycy typu 2	Wydano opinię <b>pozytywną</b> ws. wpisania na listę leków refundowanych Victozy (liraglutyl). Jednocześnie Komitet weryfikacyjny zgłosił uwagi co do kompletności wyników zachorowalności, średnio- i długoterminowych wyników HbA1c, zmian wagi oraz wyników bezpieczeństwa i zalecił kontynuowanie badań.

Organizacja (kraj)	Rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC (Australia)</b>	<b>2013</b>	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację refundacyjną dla liraglutylu (Victoza) w: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapii skojarzonej z metforminą lub sulfonilomocznikiem</li> <li>• Terapii trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem</li> </ul> Warunkiem utrzymania refundacji jest wykazania efektu leczenia w postaci redukcji poziomu HbA1c oraz braku przyrostu masy ciała po 6 miesiącach. Refundacja dotyczy tylko dawki 1,2 mg/dobę <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody pozwalają potwierdzić hipotezę non-inferiority skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w stosunku do eksenatylu.
<b>PTAC (Nowa Zelandia)</b>	<b>2012</b>	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	Rekomendacja <b>pozytywna</b> dla liraglutylu (Victoza) w dawce 1,2 mg jako trzecia linia leczenia po terapii metforminą/sulfonilomocznikiem/ tiazolidynodionem, a przed leczeniem insulinami dla pacjentów z BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> . <u>Uzasadnienie:</u> Brak informacji
<b>NICE (Wielka Brytania)</b>	<b>2010</b>	Leczenie cukrzycy typu 2	Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację dla liraglutylu (dawka 1,2 mg) w terapii: 1. Skojarzonej z metforminą lub sulfonilomocznikiem w przypadku gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent nie toleruje metforminy lub sulfonilomocznika lub ich stosowanie jest niewskazane,</li> <li>• pacjent nie toleruje tiazolidynodionu i inhibitorów dipeptydylopeptydazy (DPP-4) lub ich stosowanie jest niewskazane.</li> </ul> 2. Trójlekowej z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i tiazolidynodionem pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c ≥ 7,5%</li> <li>• BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• BMI poniżej 35 kg/m<sup>2</sup> a terapia insuliną przyniosła by istotne komplikacje zawodowe lub utrata wagi groziłaby innymi problemami zdrowotnymi.</li> </ul> Liraglutyl 1,8 mg nie jest zalecany w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2. <u>Uzasadnienie:</u> Brak informacji
<b>CADTH (Kanada)</b>	<b>2010</b>	Leczenie cukrzycy typu 2	Wydano <b>negatywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Victoza) we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów nieskutecznie leczonych metforminą i sulfonilomocznikiem. <u>Uzasadnienie:</u> Względy ekonomiczne – wyższy koszt dziennej terapii liraglutylem (Victoza) w porównaniu do komparatorów. Wpływ leku na gospodarkę węglowodanową – większa redukcja HbA1c w porównaniu do komparatorów, oraz na masę ciała – większa redukcja w porównaniu do komparatorów, ma nieokreślone znaczenia dla rokowania pacjentów z cukrzycą typu 2.
<b>NHCI (Zorginstituut Nederland) (Holandia)</b>	<b>2009</b>	Leczenie cukrzycy 2 u dorosłych	Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację dla liraglutylu (Victoza) ograniczoną do terapii potrójnej u pacjentów bez optymalnej kontroli glikemii pomimo maksymalnych tolerowanych dawek metforminy i sulfonilomocznika oraz pod warunkiem współistnienia niepoddającej się leczeniu otyłości (BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> ). <u>Uzasadnienie:</u> Wskazano na brak długoczasowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności liraglutylu, zwłaszcza w porównaniu do insuliny i pochodnych sulfonilomocznika jako uzupełnienia dla terapii metforminą. Jako istotną przewagę wskazano możliwość redukcji masy ciała, jednak w tym działaniu liraglutyl jest porównywalny do eksenatylu.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100 %	Po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych (włącznie z DPP-4); BMI>30; HbA1c>8%; refundacja indywidualna	nie
Belgia	100 %	Po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Terapia dawką dobową 1,2 mg, terapia dawką 1,8 mg refundowana, jeśli po 6 miesiącach leczenia dawką 1,2 mg HbA1c>7,5%. Refundacja kontynuowana u pacjentów, u których po 12 miesiącach osiągnięto HbA1c<7% lub zmniejszenie HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy.	nie
Bułgaria	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	80% - 100%	Po 2 doustnych lekach przeciwcukrzycowych, BMI>35	nie
Cypr	nierefundowany	nierefundowany	nie dotyczy
Czechy	70%	Po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych i HbA1c>7,6 i BMI>35. Refundacja jest kontynuowana po 6 miesiącach w przypadku obniżenia poziomu HbA1c o 10% oraz braku przyrostu masy ciała	nie
Dania	80% - 100%	Po leczeniu doustnym (łącznie z DPP-4 lub SGLT-2)	nie
<b>Estonia</b>	75%	BMI ≥35 po niepowodzeniu 3 doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina, pochodne sulfonilomocznika, Agonistów PPAR lub DPP-4)	nie
Finlandia	100 %	Po 2 doustnych lekach przeciwcukrzycowych lub insulinie bazowej, BMI>35, refundacja indywidualna	nie
Francja	100 %	Po leczeniu doustnym (1 lub 2 doustne leki przeciwcukrzycowe)	tak - poufne
<b>Grecja</b>	90%	Zgodnie z CHPL	nie
Hiszpania	90%	Zgodnie z CHPL z dodatkowym warunkiem BMI≥30	nie
Holandia	100 %	U pacjentów z cukrzycą typu 2, z BMI ≥ 35, po niepowodzeniu podawania maks. tolerowanej dawki leków doustnych lub u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą po co najmniej 3 miesiącach stosowania insuliny z metforminą, z BMI ≥ 30.	nie
Irlandia	100 %	Zgodnie z ChPL	nie
Islandia	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Liechtenstein	100 %	Pacjenci z cukrzycą T2, którzy nie są dostatecznie kontrolowani mimo stosowania metforminy i/lub sulfonilomocznika przy BMI ≥ 28	nie
<b>Litwa</b>	nierefundowany	nierefundowany	nie dotyczy
Luksemburg	100 %	Zgodnie z CHPL	nie
<b>Łotwa</b>	73%	BMI > 35 po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Leczenie kontynuowane, jeśli po 12 miesiącach osiągnięto obniżenie HbA1c o 1 punkt procentowy oraz redukcję BMI o 3%	nie
Malta	nierefundowany	nierefundowany	nie dotyczy
Niemcy	90%	Zgodnie z CHPL	nie
Norwegia	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	90%	U pacjentów z cukrzycą typu 2, z BMI ≥ 35, po niepowodzeniu podawania 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych.	tak - poufne
<b>Rumunia</b>	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Słowenia	100 %	Pierwsze wskazanie: u chorych z cukrzycą typu 2, z BMI $\geq$ 35, po niepowodzeniu podawania maksymalnej tolerowanej dawki 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych (terapia może być kontynuowana, jeśli w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia wskaźnik HbA1c spadnie o 1 p.p.); Drugie wskazanie: u chorych, którzy wymagają opóźnienia włączenia terapii insulinowej ze względu na charakter pracy zawodowej.	nie
Szwajcaria	100 %	Pacjenci z cukrzycą T2, którzy nie są dostatecznie kontrolowani mimo stosowania metforminy i/lub sulfonilomocznika przy BMI $\geq$ 28	nie
Szwecja	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie dotyczy
Węgry	70%	Przepisywany przez diabetologa lub internistę w cukrzycy typu 2, po niepowodzeniu metforminy, jeśli HbA1c > 7%. Stosowany w kombinacji z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (dopuszczona kombinacja z 2 lub 3 doustnych leków przeciwcukrzycowych) Zalecenie specjalisty jest ważne 12 miesięcy, lekarz POZ może odnowić receptę w tym okresie.	tak - poufne
Wielka Brytania	100 %	Po terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: metformina, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony i DPP-4/SGLT2 u pacjentów z BMI $\geq$ 35 lub BMI < 35, jeśli stosowanie insuliny miałoby znaczący wpływ na pracę zawodową lub utrata masy ciała miałyby wpływ na inne choroby związane z otyłością choroby współistniejące. Refundacja jest przerywana po 6 miesiącach w przypadku nieosiągnięcia „znaczącej poprawy w parametrach metabolicznych”. Dodatkowo regionalne restrykcje.	nie
Włochy	100 %	Po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w maksymalnej dopuszczalnej dawce i po zmianie stylu życia (dieta i ćwiczenia fizyczne). Leczeni w kombinacji z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub insuliną bazową. Refundacja kontynuowana, jeśli po 6 miesiącach terapii HbA1c $\leq$ 8,5%	nie

\*pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.07.2017

Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała (Body Mass Index), SGLT2 – inhibitory SGLT2, DPP-4 – inhibitory, HbA1c – hemoglobina glikowana, CHPL – charakterystyka produktu leczniczego

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Victoza (roztwór do wstrzykiwań 6 mg/ml, opakowanie 2 wstrzykiwacze po 3 ml) jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Z krajów o zbliżonym poziomie PKB do Polski wnioskowany lek refundowany jest na Węgrzech (70%), Łotwie (73%), w Portugalii (90%), Estonii (75%), Chorwacji (80%-100%) i Grecji (90%). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem znak PLR.4600.380.2017.6.MC (data wpływu do AOTMiT 27.06.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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.

Lek Victoza był przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie. W 2010 r. Rada Konsultacyjna uznała za zasadne zakwalifikowanie liraglutylu, jako świadczenia gwarantowanego. W 2013 roku Prezes AOTMiT i Rada Przejrzystości rekomendowali objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza 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>. Zarówno Rada jak i Prezes Agencji zwrócili uwagę, że zastosowanie leku powinno być ograniczone do pacjentów, u których podczas 6 miesięcznego okresu terapii stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie (obniżenie poziomu HbA1c o co najmniej 1% oraz obniżenie masy ciała o co najmniej 3% w stosunku do wartości wyjściowych).

Lek Victoza nie jest obecnie refundowany w Polsce.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wynikającą z upośledzenia wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia może powodować uszkodzenie narządów (oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych). Cukrzyca typu 2 jest najczęstszym typem cukrzycy. W Polsce chorobowość na ten typ cukrzycy waha się w zakresie 1,6% - 4,7%. Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż., a później się zmniejsza. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób. Ok. 70% zgonów spowodowana jest następstwami sercowo-naczyniowymi.

Na I etapie leczenia PTD zaleca zmianę stylu życia, zmniejszenie kaloryczności przyjmowanych posiłków łącznie z metforminą. Na I etapie u pacjentów nietolerujących metforminę lub w przypadku przeciwwskazań na ten lek możliwe jest również stosowanie innych leków przeciwcukrzycowych (pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4 lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub agonisty PPAR- $\gamma$  (pioglitazonu). U osób z otyłością powinny być preferowane inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2. Na II etapie terapii rekomendowane jest terapia doustna skojarzona (dwie opcje). W pierwszej opcji zaleca się zmianę stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR- $\gamma$ . W drugiej opcji zaleca się stosowanie zmiany stylu życia i terapia trójlekowa, gdzie jednym z leków jest zawsze metformina. Dwa pozostałe leki mają mieć odmienny mechanizm działania (do wyboru: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- $\gamma$ ). Na III etapie terapii rekomendowana jest nadal zmiana stylu życia i insulinoterapia prosta z zastosowaniem insuliny bazowych (insulina NPH, analog długodziałający). Można nadal stosować metforminę, szczególnie przy utrzymującej się nadwadze. Na etapie IV przy zmianie stylu życia wprowadza się insulinoterapię złożoną skojarzoną z metforminą. Jeżeli brak skuteczności dodatkowo zaleca się stosowanie leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR- $\gamma$ .

Zgodnie z wytycznymi PTD ogólnym celem terapii cukrzycy jest wyrównanie glikemii wyrażoną wartością HbA1c, której docelowa wartość powinna wynosić nie więcej niż 7,0%. Wartość HbA1c odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie ostatnich 3 miesięcy. U pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby, u których osiągnięto cel leczenia oznaczenia HbA1c należy wykonywać raz. Natomiast u pacjentów u których nie osiągnięto celu leczenia lub u tych, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA1c przynajmniej raz na kwartał.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Victoza (liraglutyd) we wnioskowanym wskazaniu wskazał insulinę NPH oraz insulinę glargine stanowiące alternatywny schemat terapeutyczny dla liraglutylu w III linii leczenia wg. PTD.



W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących liraglutyd z NPH wnioskodawca przedstawił wyniki AKL wyłącznie dla porównania LIR vs GLA przyjmując jednocześnie na podstawie Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r., że wyższość kliniczna liraglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH. Na podstawie tej samej Rekomendacji Prezesa AOTMiT wnioskodawca przyjął, że insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią w stosunku do insuliny detemir.

Zarówno insulina NPH, jak i insuliny długodziałające znajdują się na liście leków refundowanych w Polsce. Wskazanie refundacyjne insulin długodziałających jest jednak węższe niż wskazanie refundacyjne dla insuliny NPH dlatego podstawowym komparatorem w AE i w AWB jest insulina NPH.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Głównym badaniem włączonym do przeglądu wnioskodawcy było RCT - LEAD-5, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo LIR w dawce 1,8 mg w porównaniu do GLA i PLC. W badaniu tym analizowano jedynie surogatowe punkty końcowe. W AWA dla leku Victoza z 2013 roku (AOTM-OT-4350-16/2013) również jedynym włączonym badaniem było LEAD-5 opublikowane w 2009 r.

Ograniczenie analizy stanowi nieliczna subpopulacja pacjentów zgodna z wnioskowanym wskazaniem w jednym badaniu włączonym do AKL. Ważnym ograniczeniem jest to, że w badaniu LEAD-5 analizowano jedynie LIR w dawce 1,8 mg, najczęściej stosowana dawka wynosi 1,2 mg. Dla dawki LIR 1,2 mg wnioskodawca wyniki ekstrapolował na podstawie serii badań LEAD, w których stosowano inne komparatory niż GLA.

W AKL wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji ogólnej badania oraz, dla części punktów końcowych, wyodrębnione z badania dane dla populacji docelowej o HbA1c  $\geq 8\%$  oraz BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Różnica wartości końcowej HbA1c w populacji ogólnej była istotnie statystycznie niższa w grupie LIR niż w grupie GLA. Dla pozostałych parametrów kontroli glikemii mierzonych za pomocą zmiennych ciągłych, tj. zmiany HbA1c w subpopulacji, wartości końcowej HbA1C, zmiany FPG, wartości końcowej FPG i zmiany PPG nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dla populacji ogólnej w grupie LIR uzyskano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z HbA1c  $\leq 6,5\%$  niż w GLA. Zdaniem analityków Agencji wyniki dotyczące kontroli glikemii mogą wskazywać na podobną skuteczność LIR i GLA w badanych dawkach.

Dla populacji ogólnej w grupie LIR stwierdzono istotnie statystycznie większą niż w grupie GLA redukcję masy ciała, spadek BMI, zmniejszenie obwodu talii, a dla subpopulacji – zmiany BMI (wyników dla pozostałych parametrów nie przedstawiono). Wyniki dotyczące masy ciała mogą wskazywać na zasadność zastosowania LIR u wnioskowanej grupy pacjentów z wysokim wskaźnikiem BMI.

Zarówno w subpopulacji, jak i populacji ogólnej w zakresie gospodarki lipidowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Zarówno dla subpopulacji jak i populacji ogólnej w grupie LIR wykazano istotnie statystycznie większą niż w GLA redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego

Wnioskodawca włączył do przeglądu badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo liraglutylu w rzeczywistej praktyce klinicznej. We włączonych badaniach obserwowano spadek HbA1c, spadek masy ciała i BMI pacjentów. Jedynie w badaniu INITIATOR, w którym populację stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności  $\geq 1$  OAD w ciągu 12 miesięcy w grupie LIR zaobserwowano mniejszą redukcję HbA1c i większą redukcję masy ciała oraz poziomu BMI niż w GLA.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu LEAD-5 nie odnotowano zgonów. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LIR i GLA w zakresie epizodów hipoglikemii. Jednak w grupie LIR zaobserwowano 5 przypadków hipoglikemii ciężkiej, a w GLA 0. Z kolei w grupie LIR częściej występowała hipoglikemia łagodna i nocna.

W grupie LIR istotnie statystycznie częściej niż w grupie GLA występowały zdarzenia niepożądane – ogółem. Zdarzenia niepożądane najczęściej związane były z układem pokarmowym. Również zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi preparatu Victoza są nudności oraz biegunka.

W grupie LIR istotnie statystycznie częściej niż w GLA występowały nudności, wymioty, biegunka i dyspepsja.

W grupie LIR istotnie statystycznie częściej niż PLC występowały epizody hipoglikemii łagodnej i nudności.

Ograniczenie badania LEAD-5 stanowi mała liczebność populacji, ponieważ zdarzenia występujące niezbyt często, rzadko lub bardzo rzadko mogły nie zostać ujawnione.

W badaniu skuteczności praktycznej EVIDENCE 2015 w ciągu 2 lat badania zmarło 17 osób. Zdaniem lekarzy zgon 2 z ww. pacjentów mógł mieć związek z przyjmowaniem LIR (zgon jednego pacjenta z powodu raka trzustki, a drugiego z powodu wieloogniskowego raka wątroby).

Do analizy dodatkowo wnioskodawca włączył również randomizowane badanie LEADER porównujące LIR i PLC, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania LIR u pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ekspert prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz zwraca uwagę na wyniki badania LEADER. W opinii eksperta wyniki badania wykazały niższe liczby zdarzeń sercowo naczyniowych: śmierci z powodu sercowo-naczyniowego, a także udaru i zawału serca nie zakończone śmiercią w grupie LIR niż PLC, co może potwierdzać bezpieczeństwo leku i jego działanie ochronne.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji produktu Victoza z insuliną NPH oraz analogami insulin długodziałających.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatorów. Z perspektywy NFZ stosowanie LIR w miejsce NPH jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania LIR vs NPH przy uwzględnieniu RSS wyniósł 51 260 zł/QALY z perspektywy NFZ i 48 857 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Z kolei stosowanie LIR w miejsce LAA z perspektywy NFZ również jest droższe, ale skuteczniejsze zarówno w scenariuszu z RSS, jak i bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania LIR vs NPH przy uwzględnieniu RSS wyniósł 48 846 zł/QALY z perspektywy NFZ i 41 256 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności (130 002 zł/QALY), o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- W wariancie z RSS:
  - [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z NPH,
  - [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z LAA.
- W wariancie bez RSS:
  - 716,05 zł z perspektywy NFZ i 724,21 zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z NPH,
  - 727,01 zł z perspektywy NFZ i 758,74 zł z perspektywy wspólnej w porównaniu z LAA.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków ograniczenie analizy stanowi fakt, że parametry skuteczności LIR 1,2 mg ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących LIR w tej dawce z komparatorami, uzyskano na podstawie wyników regresji liniowej. W analizie przedstawiono tylko sposób wykonania regresji nie przedstawiając jednocześnie danych cząstkowych na podstawie których została ona przeprowadzona.

W analizie ekonomicznej dla preparatu Victoza ocenionej w AWA z 2013 r. (AOTM-OT-4350-16/2013) uzyskane wyniki również wskazywały na efektywność kosztową produktu Victoza z GLA i NPH. Dla porównania schematu 1,2 mg LIR+MET+SUL z NPH+MET+SUL wartość ICUR z perspektywy NFZ wyniosła 48 676 zł/QALY w wersji z RSS i 59 303 zł/QALY bez RSS. Z kolei w porównaniu 1,2 mg LIR+MET+SUL z GLA+MET+SUL wartość ICUR wyniosła 42 499 zł/QALY w wersji z RSS i 53 126 zł/QALY bez RSS.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Victoza w populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] w drugim roku w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS. W przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna będzie skutkowałą wzrostem wydatków płatnika o około 51,4 mln zł w pierwszym roku i 99,3 mln zł w drugim roku refundacji.

W związku z proponowanymi instrumentami dzielenia ryzyka przeprowadzono własne obliczenia scenariusza maksymalnego uwzględniającego RSS. Wyniki obliczeń wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii liraglutylem maksymalne wydatki budżetowe wyniosą ok. [redacted] w ciągu 2 lat.

Ograniczenie AWB stanowi fakt, że część założeń przyjęto na podstawie obarczonych niepewnością oszacowań. Szczególnie należy wziąć pod uwagę, że oszacowanie populacji docelowej sporządzono na podstawie danych sprzedażowych z krajów o wyższym wskaźniku PKB niż Polski.

W przeprowadzonej w 2013 r. analizie weryfikacyjnej leku Victoza (AOTM-OT-4350-16/2013) AWB wykazała w wariancie z RSS wydatki inkrementalne na poziomie [redacted] zł w pierwszym i [redacted] zł w drugim roku

analizy. W wariantcie bez RSS dodatkowe obciążenia wyniosły odpowiednio 48,9 mln zł i 118,4 mln zł. W dokonanej w 2014 r. aktualizacji analizy wpływu na budżet wyniki AWB wykazały, że objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza będzie się [redacted].

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 15 rekomendacji dotyczących ocenianego produktu leczniczego, z których 7 było pozytywnych, a 6 negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych ograniczono zastosowanie liraglutylu do terapii trzeciej linii (jako trzeci lek doustny lub w ramach uzupełnienia terapii insuliną bazową z lub bez metforminy). W dwóch przypadkach, rekomendacji nowozelandzkiej (PTAC 2012) i holenderskiej (NHCI 2009) uwzględniono warunek współistnienia otyłości.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Ponadto nie zostały dołączone do wniosku wszystkie publikacje badań włączonych do przeglądu oraz danych nieopublikowanych, które pozwoliły na wyodrębnienie subpopulacji chorych spełniających kryteria dla populacji docelowej w badaniu LEAD-5. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej.

Tabela 40. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).	W analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet przyjęto ceny dla komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 lutego 2017, podczas gdy na dzień złożenia wniosku obowiązywało Obwieszczenie z dnia 26 kwietnia 2017 r. Ponadto udziały leków w rynku oszacowano na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2016, podczas gdy dostępne były także dane za styczeń 2017.	?	Wyjaśniono, że Obwieszczenie z dnia 26 kwietnia 2017 roku zaczęło obowiązywać od 1 maja 2017, a więc po dacie złożenia wniosku. Jednocześnie wyjaśniono, że ceny i warunki refundacji komparatorów nie zmieniły się, a nieuwzględnienie danych refundacyjnych ze stycznia ma pomijalny wpływ na analizy.
Analiza Kliniczna (AKL) nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia).	AKL nie zawiera oceny jakości badań według Cochrane włączonych do przeglądu.	?	Dokonano oceny jakości badań wg. Cochrane Collaboration, jednak nie podano argumentacji przyznania poszczególnych ocen.
Opis metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust.3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).	W AKL nie podano wartości wejściowych dla drugorzędowego punktu końcowego – częstości rytmu serca oraz nie podano czy uzyskane zmiany dotyczące wpływu na układ sercowo-naczyniowy były w efekcie korzystne czy niekorzystne dla pacjentów.	TAK	Wyjaśniono.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust.3 pkt 7 Rozporządzenia).	W AKL nie wskazano wszystkich komunikatów opublikowanych na dzień złożenia wniosku.	?	Mimo uzupełnienia części komunikatów, nadal nie wskazano wszystkich.

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).	Wyniki przedstawione w modelu CORE <i>Diabetes Model</i> są rozbieżne z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej oraz w pliku .xls („Wynki_CEA_SA_progowe_24_04_2017_FINAL”).	TAK	Uzupełniono.
Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).	W analizie podstawowej przyjęto nieprawidłowy próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (125955 zł/QALY zamiast 130 002 zł/QALY).	TAK	Uzupełniono.
Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).	W sposób niewystarczający uzasadniono przyjęcie założenia, zgodnie z którym liraglutyd lub komparator podaje się przez 5 lat u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi; Nie uzasadniono przyjęcia w modelu zawierających się w sobie stanów zdrowia, tj. dlaczego oprócz użyteczności dla ciężkiej i łagodnej glikemii, przyjęto także rozróżnienie na podtypy w zakresie tych parametrów (tj. łagodna hipoglikemia dzienna i nocna oraz ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej i medycznej).	TAK	Wyjaśniono.
Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).	Dokument elektroniczny dołączony do analizy ekonomicznej nie umożliwia w prosty sposób weryfikacji obliczeń zarówno w analizie podstawowej, jak i analizie wrażliwości. W szczególności niemożliwa jest weryfikacja włączonych do modelu danych kosztowych oraz danych dotyczących dawkowania ( <i>treatment algorithm</i> oraz <i>treatment cost group</i> ).	NIE	W opinii analityków niemożliwa jest prosta weryfikacja obliczeń w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).	W ramach analizy wrażliwości nie testowano wielkości dawki podawanej pacjentom w ramieniu komparatora przez okres 5 lat.	TAK	Wyjaśniono.
Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).	Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w modelu CORE <i>Diabetes Model</i> są rozbieżne z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej oraz w pliku .xls („Wynki_CEA_SA_progowe_24_04_2017_FINAL”).	TAK	Wyjaśniono.
Analiza wpływu na budżet (BIA) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).	Nie wyjaśniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej. Istnieje rozbieżność danych na temat warunków refundacji liraglutylu opisanych w tabeli 5 BIA w stosunku do danych dołączonych do wniosku refundacyjnego (plik <i>VictozaTabela Refundacyjna_2017.pdf</i> ), tj. nie zgadzają się dane odnośnie warunków refundacji dla Bułgarii i Czech, na podstawie	TAK	Wyjaśniono

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
	których oszacowana została populacja docelowa w wariancie minimalnym analizy.		
Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).	<p>Wyniki analizy wpływu na budżet oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe pochodzące z państw, w których warunki refundacji są zbliżone do wnioskowanych. Dane z Finlandii są odstające od reszty, więc w ramach analizy wrażliwości należałoby oszacować sprzedaż bez uwzględnienia danych z Finlandii.</p> <p>Brak wariantu, w którym uwzględniono refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia. Na liście tej znajdują się metformina i insuliny bazowe, stąd istnieje prawdopodobieństwo, że wnioskowana interwencja również się tam znajdzie. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariancie oszacowań.</p>	?	Nie uwzględniono wariantu z refundacją wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia.
Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).	W AR niewystarczająco uzasadniono założenie, że ze względu na zbliżający się termin wygaśnięcia ochrony patentowej dla leków Humira (adalimumab), MabThera (rytuksymab), RoActerna (tocilizumab), Vectibix (panitumumab), paliwizumab (Synagis) oraz Xolair (omalizumab) możliwe będzie obniżenie limitu finansowania tych leków wynikające z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji, co wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego. Brakuje informacji, czy obecnie istnieją preparaty biopodobne dla tych leków lub czy prowadzone są prace nad ich powstaniem.	TAK	Wyjaśniono

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Informacje wstępne:

Brak

### Analiza problemu decyzyjnego:

Badania włączone do analizy bezpieczeństwa nie były przeprowadzone na licznej populacji i/lub w długim okresie obserwacji. Wyjaśnienie: W głównym badaniu włączonym do przeglądu wnioskodawcy (LEAD-5) okres obserwacji wynosi 26 tyg., co zdaniem analityków nie stanowi wystarczającego okresu czasowego pozwalającego na zbadanie bezpieczeństwa stosowanego leku.

### Analiza kliniczna:

W analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono informacji dotyczących działań niepożądanych publikowanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych Wyjaśnienie: wnioskodawca nie podał wszystkich alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania LIR.

### Analiza ekonomiczna:

Model ekonomiczny nie jest edytowalny pod względem danych wejściowych oraz brak jest możliwości zweryfikowania modelu w prosty sposób: Wyjaśnienie: przedstawiony IMS Core Diabetes Model uniemożliwia powtórzenie w prosty sposób przeprowadzonych obliczeń, ze względu na ograniczenia techniczne;

Nie zastosowano korekty połowy cyklu.

### Analiza wpływu na budżet:

Brak

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

EAGLE	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 with poorly controlled type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Feb;17(2):170-8
LEAD-5	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonyleurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia.</i> 2009;52(10):2046-55

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE-ACE, 2017	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary.
ADA, 2017	Cefalu WT. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. <i>Diabetes Care. The Journal of Clinical and Applied Research and Education</i> 2017; January 2017 Volume 40, Supplement 1
ADS, 2016	Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Colagiuri, S Zoungas S. Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. Updated November 2016.
AWMF 2014	Nationale VersorgungsLeitlinie, Therapie des Typ-2-Diabetes. Zuletzt geändert: November 2014. AWMF-Register:Nr.: nvl-001g. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
AWMSG 2016	Reference No. 3168, Appraisal information liraglutide (Victoza®) 6 mg/ml solution for injection, <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3168">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3168</a>
AWMSG 2015	Reference No. 1395, Appraisal information liraglutide (Victoza®) 6 mg/ml solution for injection, <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1395">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1395</a>
AWMSG 2015	Reference No. 1799, Appraisal information liraglutide (Saxenda®) 6 mg/ml solution for injection, <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1799">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1799</a>
CADTH 2010	CEDAC Final recommendation Liraglutide (Victoza – Novo Nordisk Canada Inc.), Indication: Diabetes, Type 2, <a href="https://www.cadth.ca/liraglutide-6">https://www.cadth.ca/liraglutide-6</a>
CJD 2013	A Publication of the Professional Sections of the Canadian Diabetes Association. April 2013. Vol 37, suppl. 1
HAS 2015	Transparency Committee Opinion, VICTOZA (liraglutide), antidiabetic, <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027904/en/victoza-liraglutide-antidiabetic">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027904/en/victoza-liraglutide-antidiabetic</a>
HAS 2009	Transparency Committee Opinion, VICTOZA (liraglutide), antidiabetic, <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_900484/en/victoza">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_900484/en/victoza</a>
IDF 2012	International Diabetes Federation, 2012, Global Guideline for Type 2 Diabetes
NCPE 2017	National Centre for Pharmacoeconomics April 2017. <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/liraglutide-victoza/">http://www.ncpe.ie/drugs/liraglutide-victoza/</a>
NHCI 2009	Liraglutide (Victoza) bij diabetes mellitus type 2, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2009/11/09/liraglutide-victoza-bij-diabetes-mellitus-type-2">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2009/11/09/liraglutide-victoza-bij-diabetes-mellitus-type-2</a> ,
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015. Last updated May 2017
NICE 2010	Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA203/uptake">https://www.nice.org.uk/guidance/TA203/uptake</a>
PBAC 2013	Liraglutide, solution for injection, 6mg/mL, Victoza - March 2013, <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/liraglutide">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/liraglutide</a>
Prescrire 2015	Glucose lowering treatment of type 2 diabetes. <i>Prescrire Int.</i> May 2015/Volume 24N
PTAC 2012	PTAC meeting held 2 & 3 August 2012, <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2012-08.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2012-08.pdf</a>



PTD, 2016	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2017; tom 3 (Supl. A).		
RACGP 2016	The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes – 2016–18. Melbourne, 2016.		
SIGN 2014	Management of diabetes, A national clinical guideline. Healthcare Improvement Scotland. Last updated 2014		
SMC 2017	SMC	Drug	ID: 1247/17 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1247_17_liraglutide_Saxenda/liraglutide_Saxenda_Non_Sub">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1247_17_liraglutide_Saxenda/liraglutide_Saxenda_Non_Sub</a>
SMC 2016	SMC	Drug	ID: 1192/16, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1192_16_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza_Non_submission">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1192_16_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza_Non_submission</a>
SMC 2015	SMC	Drug	ID: 1044/15 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1044_15_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1044_15_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza</a>
SMC 2009	SMC	Drug	ID: 585/09 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/585_09_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/585_09_liraglutide_Victoza/liraglutide_Victoza</a>

### Pozostałe publikacje

AWA 2016	Abasaglar	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4350.13.2016 z dnia 16 września 2016 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2.
AWA 2017	Jardiance	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4350.6.2017 z dnia 21 kwietnia 2017 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Leczenie pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego
AWA Lantus 2013		Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c $\geq$ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. <a href="http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf">http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf</a> [dostęp 22.08.2017r.].
AWA Trulicity 2017		Analiza weryfikacyjna OT.4350.11.2017 dotycząca wniosku o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) 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>
AWA Victoza 2013		Agencja Oceny Technologii Medycznych. 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, 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> <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/218/REK/RP_129_2013_Victoza.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/218/REK/RP_129_2013_Victoza.pdf</a> [dostęp 22.08.2017]
Chitnis 2014		Chitnis AS, Ganz ML, Benjamin N, Langer J, Hammer M. Clinical effectiveness of liraglutide across body mass index in patients with type 2 diabetes in the United States: a retrospective cohort study. Adv Ther. 2014 Sep;31(9):986-99.
ChPL Victoza		Charakterystyka Produktu Leczniczego Victoza
EVIDENCE 2017		Luc Martinez, Alfred Penfornis, Jean-Francois Gautier, Eveline Eschwe `ge. Guillaume Charpentier, Amira Bouzidi, Pierre Gourdy. Effectiveness and Persistence of Liraglutide Treatment Among Patients with Type 2 Diabetes Treated in Primary Care and Specialist Settings: A Subgroup Analysis from the EVIDENCE Study, a Prospective, 2-Year Follow-up, Observational, Post-Marketing Study. Adv Ther (2017) 34:674–685.
Heymann 2014		Heymann A, Maor Y, Goldstein I, Todorova L, Schertz-Sternberg P, Karasik A. Efficacy of liraglutide in a real-life cohort. Diabetes Ther. 2014 Jun;5(1):193-206

Katra 2017 Katra B. Cukrzyca typu 2. <http://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891.cukrzyca-typu-2>  
Aktualizacja: 13.01.2017. (data dostępu 26.07.2017)

LEADER 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, 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. 375:311-322

McEwan 2014 McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value Health.* 2014 Sep;17(6):714-24.

Mezquita-Raya 2015 Mezquita-Raya P1, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Escalada-San Martin J, Ángel Rubio Herrera M, Lopez de la Torre Casares M. Clinical Effects of Liraglutide in a Real-World Setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN Diabetes Mellitus Working Group Study. *Diabetes Ther.* 2015 Jun;6(2):173-85

NICE 2009 National Institute Of Health And Clinical Excellence. Single Technology Appraisal (Sta) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes

Ostawal 2016 Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Diabetes* 2016 Sep;7(3):411-38

Palmer 2004 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lammert M, Spinass GA. Validation of the CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(Suppl 1):27-40

Ratajczak 2014 Ratajczak A, Szulińska M, Bogdański P. Agoniści GLP-1 dla lekarzy praktyków. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2014; 5(4):165-171

SMC NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form. Liraglutide. 2007

Wangnoo 2017 Wangnoo Subhash Kumar, Surender Kumar, Arpandev Bhattacharyya, Sudhir Tripathi, Shahid Akhtar, Raman Shetty, Samit Ghosal. Liraglutide effect and action in diabetes In (LEAD In): A prospective observational study assessing safety and effectiveness of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus treated under routine clinical practice conditions in India. *Journal of Endocrinology and Metabolism.* April 5, 2017, 20(6):838-845

## 15. Załączniki

Załącznik 1 Analiza problemu decyzyjnego dla leku Victoza (liraglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE], Warszawa, kwiecień 2017r.

Załącznik 2 Analiza efektywności klinicznej dla leku Victoza (liraglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE], Warszawa, kwiecień 2017r.

Załącznik 3 Analiza ekonomiczna dla leku Victoza (liraglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE], Warszawa, kwiecień 2017r.

Załącznik 4 Core Diabetes Model, Polskie dane kosztowe aktualizacja 2017, [REDAKTOWANE], Warszawa, kwiecień 2017r.

Załącznik 5 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Victoza (liraglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE], Warszawa, kwiecień 2017r.

Załącznik 6 Analiza racjonalizacyjna dla leku Victoza (liraglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, [REDAKTOWANE], Warszawa, kwiecień 2017r.

Załącznik 7 Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Victoza (liraglutyd) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT nr OT.4350.12.2017.AZe.4 z dnia 14 lipca 2017

Załącznik 8 Wykaz refundowanych technologii medycznych

## Załącznik 8. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 41. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
<b>14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich</b>								
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990915613	85,68	89,96	97,66	ryczałt	9,05
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990238323	89,68	94,16	97,66	ryczałt	13,26
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990347124	90,94	95,49	97,66	ryczałt	14,58
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990348121	90,94	95,49	97,66	ryczałt	14,58
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022921	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023027	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023126	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023324	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990237920	84,55	88,78	97,66	ryczałt	7,87
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990914715	85,68	89,96	97,66	ryczałt	9,05
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3 ml	5909990879915	117,77	123,66	97,66	ryczałt	42,75
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3ml	5909990614981	117,77	123,66	97,66	ryczałt	42,75
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3 ml	5909990451814	117,77	123,66	97,66	ryczałt	42,75
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	Insulinum glulisinum	1 fiol.po 10 ml	5909990008483	72,10	75,71	65,11	ryczałt	23,96
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	Insulinum glulisinum	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	113,56	97,66	ryczałt	32,65
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum glulisinum	5 wstrz.po 3 ml	5909990617197	108,15	113,56	97,66	ryczałt	32,65

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990853014	53,92	56,62	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853113	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853311	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853519	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990852413	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990852314	53,92	56,62	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990852116	80,87	84,91	97,66	ryczałt	4,00
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990852017	53,92	56,62	65,11	ryczałt	4,87
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990246014	82,78	86,92	97,66	ryczałt	6,01
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990246717	82,78	86,92	97,66	ryczałt	6,01
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990247011	82,78	86,92	97,66	ryczałt	6,01
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672448	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672585	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672363	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022525	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022822	80,46	84,48	97,23	ryczałt	4,00
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990348923	85,88	90,17	97,66	ryczałt	9,26
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990915019	85,68	89,96	97,66	ryczałt	9,05
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum	5 wkł.po 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	97,66	ryczałt	40,21

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
	lisprum, injectio neutralis							
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	97,66	ryczałt	40,21
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990692422	115,35	121,12	97,66	ryczałt	40,21
<b>14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny</b>								
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum detemirum	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	5909990005741	203,52	213,7	178,86	30%	105,21
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulinum glargine	10 wkł.po 3 ml	5909991201982	320,76	336,8	357,72	30%	107,32
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	172,80	181,44	178,86	30%	72,95
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	172,80	181,44	178,86	30%	72,95
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	Insulinum glargine	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,2	530,33	30%	159,10
<b>15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina</b>								
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	5,50	5,78	7,51	ryczałt	3,74
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430	11,23	11,79	15,03	ryczałt	3,82
Avamina, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Avamina, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2,86	3	3,76	ryczałt	3,62
Avamina, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	9,55	10,03	12,78	ryczałt	3,95
Avamina, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	4,47	4,69	6,39	ryczałt	3,50
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	8,84	11,27	ryczałt	3,93
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	8,39	11,89	ryczałt	3,20
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	11,99	12,59	17,10	ryczałt	4,08
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,67	5,95	7,51	ryczałt	3,91
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078998	17,15	18,01	22,54	ryczałt	5,31
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,88	12,47	15,03	ryczałt	4,50

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Formetic, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,48	6,8	7,51	ryczałt	4,76
Formetic, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,24	3,4	3,76	ryczałt	4,02
Formetic, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078967	8,58	9,01	11,27	ryczałt	4,09
Formetic, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,50	9,98	12,78	ryczałt	3,90
Formetic, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	4,99	6,39	ryczałt	3,80
Formetic, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032	14,58	15,31	19,16	ryczałt	4,74
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	60 szt.	5909990789306	9,55	10,03	12,78	ryczałt	3,95
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,71	6	7,51	ryczałt	3,96
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	3,76	ryczałt	4,81
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt.	5909990789290	5,72	6,01	6,39	ryczałt	4,81
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	Metforminum	60 szt.	5909990864461	31,53	33,11	15,03	ryczałt	25,14
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	7,87	8,26	3,76	ryczałt	8,88
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768	15,76	16,55	7,51	ryczałt	14,51
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	Metforminum	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436	23,64	24,82	11,27	ryczałt	19,90
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	11,77	12,36	5,64	ryczałt	11,69
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990654598	5,40	5,67	7,51	ryczałt	3,63
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991032913	4,00	4,2	6,20	ryczałt	3,20
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	120 szt.	5909991252069	22,14	23,25	29,29	ryczałt	6,40
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	90 tabl.	5909990933198	16,96	17,81	22,54	ryczałt	5,11
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	30 szt.	5909990053056	5,72	6,01	7,51	ryczałt	3,96
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	Metforminum	60 szt.	5909990933181	11,39	11,96	15,03	ryczałt	3,99
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	3,76	ryczałt	4,19
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	3,76	30%	2,12

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	60 szt.	5909990935253	5,71	6	7,51	ryczałt	3,96
Metformax 500, tabl., 500 mg	Metforminum	60 szt.	5909990935253	5,71	6	7,51	30%	3,01
Metformax 850, tabl., 850 mg	Metforminum	30 szt.	5909990450718	5,29	5,55	6,39	ryczałt	4,36
Metformax 850, tabl., 850 mg	Metforminum	60 szt.	5909990935260	9,71	10,2	12,78	ryczałt	4,12
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	90 szt.	5909990933174	23,38	24,55	11,27	ryczałt	19,63
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	60 szt.	5909990933167	15,61	16,39	7,51	ryczałt	14,35
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990652112	7,88	8,27	3,76	ryczałt	8,89
Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	Metforminum	30 szt.	5909990705894	4,05	4,25	6,53	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	Metforminum	30 szt.	5909990705474	2,05	2,15	3,33	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	Metforminum	30 szt.	5909990705726	3,02	3,17	5,18	ryczałt	3,20
Metformin Galena, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990462018	2,81	2,95	3,76	ryczałt	3,57
Metformin Galena, tabl., 850 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	6,39	ryczałt	3,80
Metifor, tabl., 500 mg	Metforminum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	3,76	ryczałt	3,57
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	Metforminum	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	22,46	23,58	29,62	ryczałt	6,40
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	Metforminum	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	16,85	17,69	22,54	ryczałt	4,99
Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	Metforminum	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	11,23	11,79	15,03	ryczałt	3,82
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	Metforminum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229	5,62	5,9	7,51	ryczałt	3,86
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	Metforminum	90 tabl.	4013054024331	8,42	8,84	11,27	ryczałt	3,93
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	Metforminum	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236	11,23	11,79	15,03	ryczałt	3,82
Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212	3,24	3,4	3,76	ryczałt	4,02
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	Metforminum	90 szt.	4013054024348	14,32	15,04	19,16	ryczałt	4,47
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	Metforminum	60 tabl.	5909990457328	9,45	9,92	12,78	ryczałt	3,85
Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	Metforminum	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335	19,09	20,04	25,55	ryczałt	5,44



Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	Metforminum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311	4,77	5,01	6,39	ryczałt	3,82
<b>16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika w ramach grupy limitowej</b>								
Diabrezide, tabl., 80 mg	Gliclazidum	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	5909990359912	9,18	9,64	5,49	ryczałt	9,01
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 szt.	5909990795093	14,15	14,86	8,23	ryczałt	12,20
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	21,55	22,63	8,23	ryczałt	19,97
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	Gliclazidum	30 szt.	5909990774746	21,38	22,45	8,23	ryczałt	19,79
Diazidan, tabl., 80 mg	Gliclazidum	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	13,82	14,51	8,23	ryczałt	11,86
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	120 tabl.	5909991200237	25,91	27,21	16,46	ryczałt	21,14
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	90 szt.	5909990647231	21,60	22,68	12,35	ryczałt	18,44
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 szt.	5909990647224	14,42	15,14	8,23	ryczałt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	Gliclazidum	30 szt.	5909991056100	14,42	15,14	8,23	ryczałt	12,48
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	Gliclazidum	60 szt.	5909991056131	28,84	30,28	16,46	ryczałt	24,21
Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	Gliclazidum	30 tabl.	5909991267230	19,39	20,36	12,35	ryczałt	16,12
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	90 tabl.	5909991004026	19,44	20,41	12,35	ryczałt	16,17
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 tabl.	5909991004002	12,96	13,61	8,23	ryczałt	10,95
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	Gliclazidum	60 tabl.	5909990828340	14,26	14,97	8,23	ryczałt	12,31
Amaryl 1, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990744817	4,61	4,84	4,12	ryczałt	5,17
Amaryl 2, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	8,23	ryczałt	5,50
Amaryl 3, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990745012	12,96	13,61	12,35	ryczałt	9,37
Amaryl 4, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	ryczałt	6,40
Avaron, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	3,19	3,35	4,12	ryczałt	3,68
Avaron, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	6,75	7,09	8,23	ryczałt	4,42
Avaron, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	9,99	10,49	12,35	ryczałt	6,25

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Avaron, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	13,93	14,63	16,46	ryczałt	8,56
Diaril, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	4,10	4,31	4,12	ryczałt	4,64
Diaril, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	6,70	7,04	8,23	ryczałt	4,38
Diaril, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	9,61	10,09	12,35	ryczałt	5,85
Diaril, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,40
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	3,89	4,08	4,12	ryczałt	4,41
Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	7,86	8,25	8,23	ryczałt	5,59
Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	11,56	12,14	12,35	ryczałt	7,90
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	13,82	14,51	16,46	ryczałt	8,45
Glidamid, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	6,64	6,97	8,23	ryczałt	4,31
Glidamid, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	13,35	14,02	16,46	ryczałt	7,95
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	3,24	3,4	4,12	ryczałt	3,73
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	6,48	6,8	8,23	ryczałt	4,14
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	9,72	10,21	12,35	ryczałt	5,97
GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	12,96	13,61	16,46	ryczałt	7,54
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	20,52	21,55	24,69	ryczałt	11,70
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990718566	2,48	2,6	3,85	ryczałt	3,20
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990719501	4,97	5,22	7,59	ryczałt	3,20
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990719570	7,18	7,54	10,85	ryczałt	4,80
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909990719648	8,64	9,07	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075378	2,72	2,86	4,11	ryczałt	3,20
Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075590	5,44	5,71	8,08	ryczałt	3,20
Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075798	8,10	8,51	11,82	ryczałt	4,80
Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt.	5909991075996	10,80	11,34	15,33	ryczałt	6,40
Glitoprel, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085903	3,12	3,28	4,12	ryczałt	3,61

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Glitoprel, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085927	5,69	5,97	8,23	ryczałt	3,31
Glitoprel, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085934	8,61	9,04	12,35	ryczałt	4,80
Glitoprel, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085941	11,56	12,14	16,13	ryczałt	6,40
Pemidal, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570577	6,91	7,26	8,23	ryczałt	4,60
Pemidal, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570591	10,37	10,89	12,35	ryczałt	6,65
Pemidal, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570614	13,82	14,51	16,46	ryczałt	8,45
Symglic, tabl., 1 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	3,02	3,17	4,12	ryczałt	3,51
Symglic, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	5,70	5,99	8,23	ryczałt	3,33
Symglic, tabl., 3 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	7,68	8,06	11,37	ryczałt	4,80
Symglic, tabl., 4 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	10,80	11,34	15,33	ryczałt	6,40
Symglic, tabl., 6 mg	Glimepiridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	17,82	18,71	23,95	ryczałt	9,60
Glipizide BP, tabl., 5 mg	Glipizidum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990791712	5,35	5,62	4,12	ryczałt	5,95
<b>17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza</b>								
Adeksa, tabl., 100 mg	Acarbosum	30 szt.	5909990893423	10,15	10,66	14,29	30%	4,29
Adeksa, tabl., 50 mg	Acarbosum	30 szt.	5909990893386	5,19	5,45	7,15	30%	2,55
Glucobay 100, tabl., 100 mg	Acarbosum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990285518	13,28	13,94	14,29	30%	7,57
Glucobay 50, tabl., 50 mg	Acarbosum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990285419	10,26	10,77	7,15	30%	7,87
Glucobay 50, tabl., 50 mg	Acarbosum	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990335541	32,94	34,59	21,44	30%	24,28
<b>85.0. Hormony trzustki – glukagon</b>								
Glucagen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	Glucagonum	1 fiol.	5909990693313	51,82	54,41	64,35	ryczałt	3,20