



Semaglutyd (Ozempic[®]) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
1 W ramach analizy klinicznej	3
1.1 Uwaga nr 1	3
1.2 Uwaga nr 2	5
1.3 Uwaga nr 3	6
1.4 Uwaga nr 4	8
1.5 Uwaga nr 5	10
1.6 Uwaga nr 6	15
2 W ramach analizy ekonomicznej	18
2.1 Uwaga nr 1	18
2.2 Uwaga nr 2	19
2.3 Uwaga nr 3	24
2.4 Uwaga nr 4	26
2.5 Uwaga nr 5	27
3 W ramach analizy wpływu na budżet	28
3.1 Uwaga nr 1	28
3.2 Uwaga nr 2	29
3.3 Uwaga nr 3	30
3.4 Uwaga nr 4	31
Spis tabel	32
Bibliografia	33

1 W ramach analizy klinicznej

1.1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (**§ 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Wniosek refundacyjny został złożony 31.01.2019 r. Informacje dotyczące wytycznych refundacyjnych nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, gdyż pominięto dokument AWMMSG z 2018 r.

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla semaglutydu w analizowanym wskazaniu, aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Wskazywany przez analityków AOTMiT dokument AWMMSG został opublikowany 6 listopada 2018 r i zawiera **pozywaną rekomendację** stosowania semaglutydu jako opcji terapeutycznej w przypadku niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych, jako terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny bazowej.

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla semaglutydu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Rekomendacja w przygotowaniu.
SMC 2018	Stosowanie u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym	Rekomendacja pozytywna Semaglutyd (Ozempic®) został zaakceptowany do stosowania (full submission).
AWMSG 2018	Stosowanie u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. 	Rekomendacja pozytywna Semaglutyd (Ozempic®) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych jako terapia dodana do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny bazowej. Semaglutyd (Ozempic®) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Wales w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

1.2 Uwaga nr 2

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (**§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia**).*

Wyjaśnienie: Kryterium selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym zakładało jako interwencję stosowanie semaglutylu bez wskazania konkretnych dawek. W badaniu SUSTAIN 4, włączonym do głównej analizy wnioskodawcy pacjenci stosowali dawkę 0,5 mg i 1 mg. Tym samym pominięto dawkę 0,25 mg, która również stanowi wnioskowaną prezentację leku. W związku z powyższym, przedłożona analiza powinna być uzupełniona o informacje dotyczące efektywności klinicznej prezentacji leku w dawce 0,25 mg.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego semaglutylu: „Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutylu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę **należy zwiększyć do 0,5 mg** raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę **można zwiększyć do 1 mg** raz na tydzień, w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii” (ChPL Ozempic).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka 0,25 mg nie jest zatem dawką podtrzymującą i jest stosowana **wyłącznie przejściowo** w momencie rozpoczynania leczenia (4 tygodnie; ChPL Ozempic). W badaniu SUSTAIN 4 (włączonym do analizy) uwzględniono początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg w obu grupach chorych leczonych semaglutylem (0,5 mg oraz 1 mg).

Wybiórcza ocena skuteczność dawki 0,25 mg po 4 tygodnia leczenia, nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych.

1.3 Uwaga nr 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (**§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Jako komparator w AKL przyjęto insulinę glargine i NPH. Ze względu na brak badań head to head dla porównania semaglutyd vs insulina NPH, w analizie przedstawiono jedynie porównanie z insuliną glargine, pomimo że wnioskodawca podkreślił fakt, iż technologią alternatywną dla semaglutylidu jest przede wszystkim insulina NPH. W analizach wnioskodawcy wskazano na wyższą skuteczność insuliny glargine względem insuliny NPH bazując na wnioskach z rekomendacji Prezesa AOTMiT. Niemniej jednak, zgodnie z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań analiza kliniczna powinna zawierać zestawienie tabelaryczne wyników uzyskanych w badaniu, na podstawie którego wyciągnięto wnioski dotyczące skuteczności ww. insulin. W związku z powyższym, przedłożone analizy należy uzupełnić co najmniej w zakresie prezentacji wyników skuteczności insuliny NPH vs insulina glargine.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2, GLA charakteryzuje większa skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną NPH.

Analiza skuteczności

„IGlar w terapii dodanej do OAD w porównaniu do terapii NPH + OAD (w populacji nieleczonej uprzednio insuliną) istotnie statystycznie:

- zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii [RB = 1,32 (1,09; 1,59)],
- zmniejsza glikemię na czczo [MD = -0,26 mmol/L (-0,32; -0,20)].

Wpływ na średni poziom HbA1c, przyrost masy ciała oraz wielkość stosowanej dawki insuliny był porównywalny. Satysfakcja z leczenia w skali DTSQ była istotnie statystycznie większa w grupie IGlar niż w grupie NPH [MD = 0,60 (0,07; 1,13)].

Wyniki badań nierandomizowanych wskazują, że stosowanie IGlar w porównaniu z NPH zapewnia lepszą kontrolę glikemii wyrażoną istotnie statystycznie:

- większą redukcją poziomu HbA1c o 0,3% - 1,10%,
- większą redukcją glikemii na czczo o -0,30 do -1,90 mmol/L,
- wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c (40% vs 11%),
- mniejszym przyrostem masy ciała” (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013).

Analiza bezpieczeństwa

„W leczeniu cukrzycy typu 2 według schematu IGlar + OAD w porównaniu z NPH + OAD oraz w porównaniu z mieszankami insulinowymi, insulina glargine zmniejsza częstość występowania hipoglikemii objawowych, nocnych i ciężkich, przy porównywalnym ryzyku działań niepożądanych” (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa IGlar + OAD w porównaniu z NPH + OAD w postaci tabelarycznej, na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2 (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013).

Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa IGlar + OAD w porównaniu z NPH + OAD, na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2 (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013).

	IGlar vs HPH
Skuteczność RCT	
Odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii	RB=1,32 (1,09; 1,59)
Glikemia na czczo	MD=-0,26 mmol/L (-0,32; -0,20)
Zmiana HbA1c	Porównywalna
Przyrost masy ciała	Porównywalny
Satysfakcja z leczenia w skali DTSQ	MD = 0,60 (0,07; 1,13)
Skuteczność non-RCT	
Redukcja poziomu HbA1c	Dla IGlar większa o 0,3-1,10%
Redukcja glikemii na czczo	Dla IGlar większa o -0,30 do -1,90 mmol/L
Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c	40% vs 11%
Przyrost masy ciała	Mniejszy dla IGlar
Bezpieczeństwo	
Hipoglikemia objawowa	Mniejsza dla IGlar
Hipoglikemia nocna	Mniejsza dla IGlar
Hipoglikemia ciężka	Mniejsza dla IGlar
Działania niepożądane	Porównywalne

1.4 Uwaga nr 4

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia opisu procedury przypisania osób badanych do technologii (**§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. c Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Opis metodyki badania SUSTAIN 4 nie zawiera informacji o przeprowadzonej stratyfikacji pod względem terapii stosowanych przed badaniem.

Poniżej przedstawiono opis metodyki badania SUSTAIN 4 uzupełniony o informację dotyczącą przeprowadzonej stratyfikacji pod względem terapii stosowanych przed badaniem.

Badanie SUSTAIN 4 to randomizowane prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne IIIa fazy, w którym porównano zastosowanie semaglutylidu (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z insuliną glargine w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (MET + SUL).

Badanie prowadzone było w 196 ośrodkach klinicznych w 14 krajach pomiędzy kwietniem 2014 r a sierpniem 2015. Włączono do niego 1089 chorych. Głównym punktem końcowym była zmiana HbA1c w ciągu 30 tyg., a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi parametry w zakresie oceny zmiany masy ciała, wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz parametry w zakresie gospodarki lipidowej.

1089 pacjentów losowo przydzielono do grup przyjmujących (1:1:1): semaglutyd w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd w dawce 1 mg raz na tydzień lub insulinę glargine raz na dobę łącznie z leczeniem podstawowym metforminą (48%) lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (51%). **Pacjenci byli stratyfikowani pod względem terapii stosowanych przed badaniem (metformina lub metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika).**

Badanie było otwarte (ang. *open label*) ze względu na różne częstotliwości dozowania i miareczkowania insuliny glargine w porównaniu z semaglutylem. Ostatecznie do badania włączono odpowiednio: 362 pacjentów do grupy SEM 0,5 mg, 360 pacjentów do grupy SEM 1 mg oraz 360 pacjentów do grupy GLA.

Okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 4 wynosił 30 tygodni.

W badaniu analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (jak określono w protokole badania). Ocena została oparta na danych otrzymanych przed zażyciem jakichkolwiek leków stosowanych doraźnie lub przed przedwczesnym przerwaniem leczenia.

W badaniu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w tej samej populacji mITT. W tym przypadku wzięto pod uwagę wyłącznie dane otrzymane przed przedwczesnym przerwaniem leczenia, z 42 dniowym "okienkiem", aby określić niepożądane działania pojawiające się w trakcie leczenia.

Badanie SUSTAIN 4 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority).

W przypadku testowania hipotezy non-inferiority, jeżeli górna granica 95%CI dla oszacowanej różnicy poziomu HbA1c i masy ciała wyniosła odpowiednio mniej niż 0% lub 0 kg, testowano hipotezę superiority

1.5 Uwaga nr 5

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. (**§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Ze względu na fakt, iż badanie SUSTAIN 4 zostało przeprowadzone ze stratyfikacją pod względem terapii prowadzonych przed włączeniem pacjentów do badania, w przypadku istnienia danych dotyczących efektywności klinicznej leku stosowanego w podgrupach (szczególnie w podgrupie zbliżonej charakterystyką do populacji docelowej), zasadnym jest przedstawienie ich w AKL.

Nie odnaleziono wyników badania SUSTAIN 4 w populacji tożsamej z populacją docelową. Z uwagi na brak dedykowanych danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych, wyniki przedstawiono w populacji chorych z cukrzycą typu 2 włączonych do badania SUSTAIN 4, jako populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, a więc chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed wizytą przesiewową przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem.

W badaniu semaglutyd i insulinę glargine stosowano jako lek dodany:

- do metforminy (48%)
- lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (52%).

Z uwagi na średnią wartość HbA_{1c} na poziomie 8,17% oraz średnią wartość BMI na poziomie 33,01 kg/m² można przyjąć, że populacja w badaniu SUSTAIN 4 jest bardzo zbliżona do wnioskowanej.

Na potrzeby odpowiedzi na uwagi analityków AOTMiT doliczono w ramach **analizy post-hoc** wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiana poziomu HbA_{1c}) z badania SUSTAIN 4 dla subpopulacji chorych, u których analizowane interwencje były stosowane w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Zmiany parametrów w populacji całkowitej badania SUSTAIN 4 i w analizowanej subpopulacji

W teście interakcji

Przyjęte w analizie ekonomicznej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy post-hoc badania SUSTAIN 4 w subpopulacji chorych, u których analizowane interwencje były stosowane w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Tab. 4. Skuteczność semaglutylu i insuliny glargine uwzględniona w analizie wrażliwości - zmiana poziomu HbA1c.

	SEM 0,5 mg, dolna granica 95%CI	SEM 1 mg, dolna granica 95%CI	GLA, górna granica 95%CI
Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)			
HbA1c (%)	-1,10	-1,54	-0,93

1.6 Uwaga nr 6

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących 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**).

Wyjaśnienie: Analitycy Agencji zidentyfikowali informację ze spotkania PRAC, które odbyło się w dniach 14-17 stycznia 2019 roku, na którym ustalono, iż leki z grupy inhibitorów DPP-4 (alogliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, vilagliptyna) oraz agonistów GLP-1 (albiglutyd, dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd i semaglutyd) zwiększają ryzyko raka dróg żółciowych u dorosłych z cukrzycą typu 2. Ponadto odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa semaglutynu na stronie WHO.

Poniżej przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa dla semaglutynu.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania semaglutynu (URPL).

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) (EMA)

Europejska Agencja Leków zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką w przypadku stosowania leków z grupy GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2 (EMA 2013).

Dodatkowo, wyniki badania Abrahami 2018 sugerują, że w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi drugiej lub trzeciej linii, stosowanie inhibitorów DPP-4 i prawdopodobnie agonistów receptora GLP-1 może być związane ze zwiększonym ryzykiem raka dróg żółciowych u dorosłych z cukrzycą typu 2 (PRAC 2019).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) (FDA)

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki i zmian przednowotworowych trzustki w przypadku stosowania leków inkretynowych u chorych z cukrzycą typu 2 i wzywa zarówno pacjentów, jak i pracowników służby zdrowia do zgłaszania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków (FDA Drug Safety 2013).

Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) (WHO)

Na stronie internetowej WHO nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania semaglutynu (WHO).

Profil zgłoszeń po podejrzanym działaniu niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzanym działaniu niepożądanych u osób stosujących semaglutyd, odnalezione w bazie *European database of suspected*

adverse drug reaction report (EudraVigilance 2018) prowadzonej przez EMA - dostęp 01.04.2019 r.

Tab. 5. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2	0	2
Zaburzenia serca	14	4	18
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0	0	0
Zaburzenia ucha i błędnika	3	0	3
Zaburzenia endokrynologiczne	4	1	5
Zaburzenia oka	20	8	28
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	147	54	201
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	31	19	50
Zaburzenia wątroby	10	3	13
Zaburzenia układu immunologicznego	1	0	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	10	6	16
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	33	23	56
Nieprawidłowe wyniki badań	41	25	66
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	50	17	67
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6	7	13
Choroby nowotworowe	4	3	7
Zaburzenia układu nerwowego	21	17	38
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	1	1
Problemy związane z produktem	0	2	2
Zaburzenia psychiczne	8	4	12
Zaburzenia nerek i układu moczowego	25	4	29
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	2	3
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	7	2	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	16	4	20
Sytuacje społeczne	0	0	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	6	9	15
Zaburzenia naczyniowe	8	0	8
Łącznie	468	215	683

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 01.04.2019 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2018) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 01.04.2019 r.

Tab. 6. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1
Zaburzenia serca	9
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	13
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	117
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	54
Zaburzenia wątroby	7
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	65
Nieprawidłowe wyniki badań	47
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	37
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	13
Choroby nowotworowe	3
Zaburzenia układu nerwowego	40
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1
Problemy związane z produktem	1
Zaburzenia psychiczne	6
Zaburzenia nerek i układu moczowego	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	5
Zaburzenia naczyniowe	2
Łącznie	303

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 01.04.2019 r.

2 W ramach analizy ekonomicznej

2.1 Uwaga nr 1

*Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (**§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**).*

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów produktu leczniczego Ozempic w dawce 0,25 mg.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego semaglutylu: „Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutylu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień, w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii” (ChPL Ozempic).

W analizie uwzględniono dawki semaglutylu 1 mg i 0,5 mg. Nie uwzględniono semaglutylu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą (ChPL Ozempic). Ponadto koszt płatnika za opakowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg jest znacząco niższy zarówno od kosztu za opakowanie 0,5 mg jak i 1 mg, a zatem brak przyjęcia kosztu dla dawki 0,25 mg stanowi założenie konserwatywne analizy.

Uwzględnione w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badania SUSTAIN 4 uwzględniają początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg (SUSTAIN 4).

Wybiórcza ocena skuteczność dawki 0,25 mg po 4 tygodnia leczenia, nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych.

2.2 Uwaga nr 2

Analiza podstawowa 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**).

Wyjaśnienie: Jako źródło danych m. in. wejściowych wartości użyteczności, odsetka chorych poddanego innemu postępowaniu medycznemu podano CORE 9.0, CEA Trulicity, CEA Victoza, co nie stanowi pierwotnego źródła ww. danych.

Nie przedstawiono również wystarczającego uzasadnienia w zakresie przyjęcia w ramach analizy podstawowej 3-letniego etapu leczenia semaglutydem lub komparatorem, po którym nastąpi zmiana terapii na insulinę stosowaną dożywno (bez skojarzenia z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi). Ponadto, należy zauważyć, iż zgodnie z polskimi wytycznymi w zakresie leczenia cukrzycy po etapie terapii skojarzonej lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1 następuje etap insulinoterapii prostej i złożonej. Na tym etapie, insulina może być również stosowana wraz metforminą oraz innymi lekami doustnymi lub agonistą receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze, co nie zostało uwzględnione w założeniach modelu.

W przyjętym horyzoncie czasowym zostały wyróżnione 2 etapy. Pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutylu lub komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutydem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną stosowaną dożywno. Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla liraglutylu założenia odnośnie czasu, po którym wprowadzona zostanie intensyfikacja insulinoterapii ma znaczny wpływ na współczynnik ICUR (AWA Victoza). Przyjęcie krótszego (1 lub 2-letniego) czasu do intensyfikacji terapii związane byłoby ze zmniejszeniem współczynnika ICUR, a więc w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie najdłuższy czas testowany w analizach dla liraglutylu i dulaglutylu - przyjęto zmianę leczenia po 5 latach, co jest spójne z założeniem przyjętym w ramach analizy podstawowej w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (CEA Victoza) oraz założeniem przyjętym w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla dulaglutylu (AWA Trulicity).

Uwzględnienie stosowania insuliny wraz z metforminą oraz innymi lekami doustnymi lub agonistą receptora GLP-1 po intensyfikacji terapii nie różnicuje porównywanych interwencji i w związku z tym nie będzie miało wpływu na wyniki analizy.

Poniżej zestawiono parametry dotyczące innego postępowania medycznego w leczeniu cukrzycy uwzględnione w ramach analizy podstawowej wraz ze wskazaniem źródeł. Wartości te zostały przyjęte zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (CORE default) i są spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla dulaglutylu (CEA Trulicity). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono inne postępowanie medyczne zgodnie z przyjętym w analizie ekonomicznej dla liraglutylu, w której wartości te zostały oszacowane w oparciu

o nieopublikowane dane z badania DEPAC i skonsultowane z ekspertami, którzy uczestniczyli w badaniu kosztowym (CEA Victoza).

Tab. 7. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (*other management*) - analiza podstawowa.

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Źródło - zgodnie z danymi CORE
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ASP</i>	0,456	Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, et al. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. <i>Value Health</i> 2008;11:22-33.
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ASP</i>	0,755	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2545-2559.
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention Statins</i>	0,450	Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, et al. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. <i>Value Health</i> 2008;11:22-33.
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention Statins</i>	0,878	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2545-2559.
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ACE-I</i>	0,500	Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, et al. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. <i>Value Health</i> 2008;11:22-33.
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ACE-I</i>	0,708	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2545-2559.
Diagnostyka		
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp - <i>Prop on foot ulcer prevention program</i>	0,683	Saaddine et al. Improvements in Diabetes Processes of Care and Intermediate Outcomes: United States, 1988 - 2002. <i>Arch Intern Med.</i> 2006;144:465-474.
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce chorób oczu - <i>Prop screened eye disease</i>	1,000	Ismail-Beigi F et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. <i>Lancet</i> 2010;376:419-430

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Źródło - zgodnie z danymi CORE
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii - <i>Prop screened for renal disease</i>	1,000	Ismail-Beigi F et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. <i>Lancet</i> 2010;376:419-430
Odsetek chorych otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego - <i>Prop receiving intensive insulin after MI</i>	0,877	McMullin J et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. <i>Intensive Care Med.</i> 2004;30(5):798-803.
Odsetek chorych z dodatkowym leczeniem owrzodzenia - <i>Prop treated with extra ulcer treatment</i>	0,570	Lyon KC. The Case for Evidence in Wound Care: Investigating Advanced Treatment Modalities in Healing Chronic Diabetic Lower Extremity Wounds. <i>J Wound Ostomy Continence Nurs.</i> 2008;35(6):585-590
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, bez powikłań - <i>Prop screened for depression - no complications</i>	0,830	Jones LE et al. Depression Screening Disparities Among Veterans with Diabetes Compared With the General Veteran Population. <i>Diabetes Care</i> 2007;30(9):2216-2221
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, z powikłaniami - <i>Prop screened for depression - complications</i>	0,830	Jones LE et al. Depression Screening Disparities Among Veterans with Diabetes Compared With the General Veteran Population. <i>Diabetes Care</i> 2007;30(9):2216-2221
Inne parametry		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stop po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in incidence FU with Prev Program</i>	0,310	O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. <i>Health Technol Assess.</i> 2000;4(21):1-237
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia - <i>Improvement in ulcer healing rate with extra ulcer treatment</i>	1,390	Kantor J, Margolis DJ: Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis. <i>Dermatol Surg</i> 2001, 27(4):347-351
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in amputation rate with footcare</i>	0,340	O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. <i>Health Technol Assess.</i> 2000;4(21):1-237

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Źródło - zgodnie z danymi CORE
Czułość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Sensitivity eye screening</i>	0,920	Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. Diabet Med. 2007 Apr;24(4):403-7.
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Specificity eye screening</i>	0,960	Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. Diabet Med. 2007 Apr;24(4):403-7.
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP - <i>Sensitivity GPR screening</i>	0,830	Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Revista de Investigacion Clinica 2006;58(3):190-197.
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Sensitivity MAU screening</i>	0,830	Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Revista de Investigacion Clinica 2006;58(3):190-197.
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Specificity renal screening</i>	0,960	Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Revista de Investigacion Clinica 2006;58(3):190-197.

2.3 Uwaga nr 3

Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2, pomimo iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono oszacowań ceny progowej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER (insuliny NPH), mimo nieprzedstawienia w ramach AKL badania RCT dowodzącego przewagi wnioskowanej interwencji nad komparatorem.

Zidentyfikowano 1 badanie randomizowane (SUSTAIN 4) bezpośrednio porównujące semaglutyd z insuliną glargine jako terapię dodaną do metforminy lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w rekomendacji dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, insulina glargine związana jest większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013). Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej* wyniki porównania SEM z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania semaglutylu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Z tego względu w analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność (i charakterystykę) dla insuliny NPH jak dla insuliny glargine, a koszty jak dla insuliny NPH (terapię różnią się więc jedynie kosztami), co jest założeniem konserwatywnym.

Należy podkreślić, że dla leku dulaglutyd przy identycznym podejściu analitycznym jak w analizie dla semaglutylu (bezpośrednie porównanie z GLA i pośrednie wnioskowanie o przewadze nad INS NPH) analitycy AOTMiT w sierpniu 2017 roku wskazali, że „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.”¹ Tj. pomimo braku badań bezpośrednio porównujących dulaglutyd z insuliną NPH szacowanie CER przy uwzględnieniu kosztów insuliny NPH nie było wymagane. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie podejścia analitycznego dla dulaglutylu i semaglutylu. Brak różnic w podejściu analitycznym pozwala wnioskować, że również art. 13.3 będzie podobnie interpretowany w obu przypadkach.

¹Źródło: Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m². Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.11.2017. Data ukończenia: 31 sierpnia 2017 r.

Tab. 8. Porównanie podejścia analitycznego dla dulaglutylu i semaglutylu.

Kategoria	Dulaglutyd	Semaglutyd	Komentarz
Wskazanie	w leczeniu cukrzycy typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²	w leczeniu 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 ² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA)	Tożsame w zakresie skojarzenia terapii i poziomu HbA1c i BMI
Komparator	Insulina NPH - główny Długodziałające analogi insuliny - dodatkowy	Insulina NPH - główny Długodziałające analogi insuliny - dodatkowy	Tożsame
Sposób porównania	Badanie <i>head-to-head</i> z insuliną glargine	Badanie <i>head-to-head</i> z insuliną glargine	Tożsame
Wnioskowanie o wyższości vs NPH	Na podstawie Rekomendacji dla insuliny glargine (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013)	Na podstawie Rekomendacji dla insuliny glargine (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013)	Tożsame
Typ analizy ekonomicznej	Analiza kosztów użyteczności	Analiza kosztów użyteczności	Tożsame
Konieczność szacowania CER vs NPH	Brak, zgodnie z opinią analityków AOTMiT	Spodziewany brak konieczności z uwagi na podobne podejście analityczne jak w przypadku dulaglutylu	Tożsame

2.4 Uwaga nr 4

Analiza podstawowa 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).

Wyjaśnienie: Do analiz złożonych z wnioskiem nie dołączono danych (login i hasło) umożliwiających dostęp do dokumentu elektronicznego IMS Core Diabetes Model. Ponadto, nie dołączono dokumentu elektronicznego, w którym przedstawiono analizę progową, o której mowa w rozdz. 7.6 Analizy Ekonomicznej.

W ramach uzupełnienia analiz dołączono arkusz Excel z analizą progową.

Uzyskano również dedykowany dla analityków AOTMiT dostęp do modelu IMS Core Diabetes Model. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez firmę IQVIA, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5 Uwaga nr 5

*Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanego przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (**§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia**).*

Wyjaśnienie: *W analizie wrażliwości nie uzasadniono przyjęcia 5-letniego okresu, po którym następuje zmiana leczenia. W związku z brakiem wiarygodnego uzasadnienia powyższego założenia, proszę o przetestowanie innych wartości tego parametru w ramach analizy wrażliwości.*

Według Agencji należy również przetestować przyjęcie innych danych wejściowych m.in. odnośnie ryzyka sercowo-naczyniowego. W analizie Wnioskodawcy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto na podstawie badania SUSTAIN 4, które nie odpowiada w pełni populacji w wnioskowanej.

W ramach analizy podstawowej przyjęto intensyfikację leczenia po 3 latach stosowania semaglutylidu lub komparatora. Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla liraglutylidu założenia odnośnie czasu, po którym wprowadzona zostanie intensyfikacja insulinoterapii ma znaczny wpływ na współczynnik ICUR (AWA Victoza). Przyjęcie krótszego (1 lub 2-letniego) czasu do intensyfikacji terapii związane byłoby ze zmniejszeniem współczynnika ICUR, a więc w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie najdłuższy czas testowany w analizach dla liraglutylidu i dulaglutylidu (wariant najbardziej konserwatywny) - przyjęto zmianę leczenia po 5 latach, co jest spójne z założeniem przyjętym w ramach analizy podstawowej w analizie ekonomicznej dla liraglutylidu (CEA Victoza) oraz założeniem przyjętym w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla dulaglutylidu (AWA Trulicity).

Z uwagi na brak dedykowanych danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4, **jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej**, a więc chorzy z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed wizytą przesiewową przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem. W badaniu semaglutyd i insulinę glarginę stosowano jako lek dodany do metforminy (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (52%). Z uwagi na średnią wartość HbA_{1c} na poziomie 8,17% oraz średnią wartość BMI na poziomie 33,01 kg/m² można przyjąć, że populacja w badaniu SUSTAIN 4 jest zbliżona do wnioskowanej.

Przyjęcie alternatywnych wartości parametrów (m.in. dotyczących ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych) nie będzie skutkowało ograniczeniem niepewności uzyskanych wyników, a wręcz przeciwnie, dane z innych źródeł, które nie odpowiadają charakterystyce chorych z badania SUSTAIN 4, będą powodować zwiększanie obszaru niepewności oszacowania.

3 W ramach analizy wpływu na budżet

3.1 Uwaga nr 1

AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (**§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił wyjaśnienia dla przyjętych udziałów w rynku prezentacji 0,5 i 1 mg semaglutylidu.

Przyjęte w analizie udziały w rynku dla poszczególnych prezentacji semaglutylidu, wraz ze wskazaniem źródła danych, przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tab. 9. Przyjęte w analizie udziały w rynku dla poszczególnych prezentacji semaglutylidu.

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

3.2 Uwaga nr 2

Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

a) Populację docelową oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe pochodzące z państw, w których warunki refundacji są zbliżone do wnioskowanych. Dane z [REDAKTOWANE] odstają od pozostałych uwzględnionych w analizie danych, więc w ramach analizy wrażliwości należałoby oszacować sprzedaż bez uwzględnienia danych z tego kraju.

b) 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 zostanie włączona na listę leków bezpłatnych. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariantcie oszacowań.

Ad. a) Przewidywaną liczebność populacji chorych kwalifikujących się do leczenia semaglutydem oszacowano na podstawie danych IMS (dane sprzedażowe) dla leków o kodzie ATC A10 (leki stosowane w cukrzycy) w krajach o zbliżonym wskazaniu i poziomie refundacji liraglutylu [REDAKTOWANE].

W okresie pierwszych 2 lat (a tylko taki jest rozpatrywany w analizie wpływu na budżet) od wprowadzenia finansowania liraglutylu w wybranych krajach [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z tym wykluczenie danych z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przyjęte w analizie oszacowania liczby rocznych terapii w ramach scenariusza maksymalnego przewyższają oszacowania po wykluczeniu danych z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE].

Ad. b) Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutylu (ChPL Ozempic) nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. **Jednak doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.** Przyjęto, że semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insulin finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przystępujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). Stąd w analizie nie wykorzystano danych kosztowych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na podstawie których jest możliwe oszacowanie średniej kwoty refundacji każdego z opakowań insuliny bez podziału na typ finansowania i grupę docelową.

Założenie jest założeniem konserwatywnym i niedoszacowuje kosztów refundacji insuliny finansowanej chorym w wieku powyżej 75 roku życia bez kwoty współpłacenia.

3.3 Uwaga nr 3

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.

Wyjaśnienie: Wnioskodawca dokonał kalkulacji cen dla semaglutynu przy przyjęciu DDD na poziomie 0,11 mg. Zgodnie z informacją przedstawioną na stronie WHO, semaglutyd nie ma ustalonej wartości DDD. W związku z powyższym w AWB należy przedstawić założenia dotyczące uwzględnionego DDD oraz przyjętego w analizie wnioskodawcy dawkowania poszczególnych prezentacji leku. Ponadto, nie wskazano, która z wnioskowanych prezentacji leki stanowiłaby podstawę limity w proponowanej grupie.

Zgodnie z pismem WHO *Review Of The Ddds For The Glp-1 Analogues (a10bj) And Assignment Of DDD For Semaglutide (A10BJ06)* z dnia 15.11.2018 r. przestany do Wnioskodawcy, nowe DDD dla semaglutynu zostało ustalone na [REDACTED] (dane nieopublikowane; referencja dołączona do opracowania WHO DDD 2018). Nowe wartości DDD zostaną wdrożone w Indeksie ATC w styczniu 2020 roku.

[REDACTED]

3.4 Uwaga nr 4

*AWB nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (**5 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia**).*

Wyjaśnienie: *Nie przedstawiono haseł umożliwiających dostęp do wszystkich części dokumentu elektronicznego, który umożliwiłby powtórzenie kalkulacji.*

Przekazane pliki Excel nie były zabezpieczone hasłami. W ramach odpowiedzi na minimalne wymagania przekazano ponownie pliki Excel.

Spis tabel

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla semaglutynu w analizowanym wskazaniu.....	3
Tab. 2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa IGlAr + OAD w porównaniu z NPH + OAD, na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2 (AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013).....	7
Tab. 3. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana poziomu HbA1c) w badaniu SUSTAIN 4 dla subpopulacji chorych, u których analizowane interwencje były stosowane w skojarzeniu z MET + SUL - analiza post-hoc.....	12
Tab. 4. Skuteczność semaglutynu i insuliny glargine uwzględniona w analizie wrażliwości - zmiana poziomu HbA1c.....	14
Tab. 5. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyn.	16
Tab. 6. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyn.	17
Tab. 7. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (<i>other management</i>) - analiza podstawowa.	21
Tab. 8. Porównanie podejścia analitycznego dla dulaglutynu i semaglutynu.	25
Tab. 9. Przyjęte w analizie udziały w rynku dla poszczególnych prezentacji semaglutynu.	28

Bibliografia

- Abrahami 2018** Abrahami D et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4880.
- AOTMiT Rekomendacja nr 32/2013** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [dostęp 29.03.2019 r.]
- AWA Trulicity** AWA Trulicity.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT_4350_11.2017_TRULICITY_dulaglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf [dostęp 29.03.2019 r.]
- AWA Victoza** AWA Victoza.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf [dostęp 29.03.2019 r.]
- CEA Victoza** CEA Victoza.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf [dostęp 29.03.2019 r.]
- ChPL Ozempic** Ozempic®. ChPL. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 09.01.2019 r.]
- EMA** European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp 01.04.2019 r.]
- EMA 2013** Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. Press release 26/07/2013. <https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded> [dostęp 01.04.2019 r.]
- EudraVigilance 2018** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków; <http://www.adrreports.eu/pl/> [dostęp: 031.04.2019 r.]
- FDA** Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) <https://www.fda.gov/> [dostęp: 01.04.2019 r.]
- FDA Drug Safety 2013** FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm343187.htm> [dostęp 01.04.2019 r.]
- PRAC 2019** Minutes of PRAC meeting on 14-17 January 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf [dostęp 01.04.2019 r.]
- SUSTAIN 4** Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label,

parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May;5(5):355-366.

URPL

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 01.04.2019 r.]

WHO-UMC

WHO Uppsala Monitoring Center. <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 01.04.2019 r.]