



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ozempic (semaglutidum)
we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, u pacjentów
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 ≥ 35 kg/m² 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)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.9.2019

Data ukończenia: 30 kwietnia 2019 r.

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Eli Lilly Polska Sp. z o.o., AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska Sp. z o.o., AstraZeneca AB.

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AACE/ACE	American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology
ACE	enzym konwertujący angiotensynę (ang. angiotensin-converting-enzyme);
ACP	American College of Physicians
ADA	American Diabetes Association
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CD	cena detaliczna
CDA	Canadian Medical Association
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRP	białko C reaktywne (ang. C reactive protein);
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DPP-4	dipeptydylopeptydaza 4
DTSQ	kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire).
DUL	dulaglutyd
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate),
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETR	oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSG	glikemia na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose)
GLA	insulina glargine
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)

HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
HMG-CoA	3-Hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IDF	International Diabetes Federation
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. International Unit)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	długodziałające analogi insuliny (ang. long acting analogues)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LIR	liraglutyd
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MET	metformina
mITT	zmodyfikowana ITT (ang. modified intention to treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
n	liczba zdarzeń
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat);
NPH	insulina izofanowa (ang. neutral protamine Hagedorn)
NYHA	zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA – New York Heart Association) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe
OGTT	doustny test tolerancji glukozy
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PDD	stosowana dawka dobową
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PPARγ	receptor gamma aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors)
PSM	pochodna sulfonilomocznika

PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	semaglutyd
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose co-transporter-2)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPG	samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. self-monitored plasma glucose)
SSRI	selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors)
SULF	sulfonilomocznik
TC	cholesterol całkowity
Technologia	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
TLV	Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket
TZD	tiazolidynodiony
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
VLDL	lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. very low density lipoprotein),
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WR	wysokość refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
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	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	16
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	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	55
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	65
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	65
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	66
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	75
5.4.	Komentarz Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	77
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	83
6.3.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	95
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	99
	Źródła	100
	Załączniki	102

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosków wraz z analizami	4.03.2019 r. PLR.4600.185.2019.4.MN PLR.4600.186.2019.4.MN PLR.4600.186.2019.4.MN
--	--

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956;
 - Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918;
 - Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901.
 - Wnioskowane wskazanie:

Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² 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).
-




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:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

-  (1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus);
 -  (0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus);
 -  (0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus).
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



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 Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

Wnioskodawca:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 46

02-255 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 4 marca 2019 r. (data wysłania 5 marca 2019 r.), znak PLR.4600.185.2019.4.MN, PLR.4600.186.2019.4.MN, PLR.4600.187.2019.4.MN, 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956;
- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918;
- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29 marca 2019 r., znak OT.4330.9.2019.JPe.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10 kwietnia 2019 r. wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa, 2019
- ██████████. Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa, 2019
- ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa, 2019
- ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, 2019
- ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, HealthQuest, Warszawa, 2019
- ██████████ Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, Warszawa 2019

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956; Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918; Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	A10BJ06 Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1)
Substancja czynna	Semaglutyd
Wnioskowane wskazanie	Cukrzyca typu 2 u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomoczn ka, 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)
Dawkowanie	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. Dawka 0,25 mg semaglutylu nie jest dawką podtrzymującą. Dawki większe niż 1 mg na tydzień nie są zalecane. W przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionem dotychczasowe dawki metforminy i (lub) tiazolidynodionu mogą pozostać niezmienione. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Ozempic. Jednak w przypadku rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Ozempic w skojarzeniu z pochodną sulfonylomoczn ka lub insuliną może okazać się konieczne samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomoczn ka lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu. Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe. Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach klinicznych semaglutyd wywierał korzystny wpływ na stężenie lipidów w osoczu, obniżał skurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejszał stan zapalny. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.

Źródło: ChPL Ozempic

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	08.02.2018 – data wydania pierwszego pozwolenia na terenie UE
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ozempic jest wskazany do stosowania 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.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

Źródło: ChPL Ozempic, EPAR Ozempic <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>

*Produkt leczniczy Ozempic oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta – produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Jednakże, Agencja oceniała zasadność finansowania ze środków publicznych innych produktów leczniczych zawierających analogi GLP-1: dulaglutyd (produkt leczniczy Trulicity), liraglutyd (produkt leczniczy Victoza), eksenatyd (produkt leczniczy Bydureon). Agencja oceniała również leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, empagliflozyna, dapagliflozyna), które według wytycznych klinicznych również są rekomendowane u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wszystkie rekomendacje i stanowiska dotyczące leków z grupy analogów GLP-1 były pozytywne. Spośród leków przeciwcukrzycowych należących do grupy inhibitorów SGLT-2, wskazanie najbardziej zbliżone do aktualnie ocenianego miał produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna), oceniany w 2017 r. w leczeniu pacjentów stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Uzyskał on pozytywną rekomendację Prezesa oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości.

W tabeli poniżej przedstawiono najnowsze Rekomendacje Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące innych analogów GLP-1.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące analogów GLP-1

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2017 z dnia 11 września 2017 r.	Victoza (liraglutyd), leczenie 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 ²	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd). Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do okresu, po którym nastąpi ocena skuteczności terapii zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi w tym zakresie. We wnioskowanym wskazaniu refundacja produktu ma być kontynuowana wyłącznie u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii, nastąpi obniżenie hemoglobiny glikowanej HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej przed rozpoczęciem terapii. Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Victoza (liraglutyd). Uzasadnienie: Liraglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących grupę leków hipoglikemicznych stosowanych w leczeniu uzupełniającym cukrzycy u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowych wartości HbA1c i właściwej kontroli glikemii przy pomocy leków pierwszorazowych. Dostępne dane kliniczne pochodzące z umiarkowanej jakości badania LEAD-5 wskazują, że stosowanie liraglutylu, w porównaniu do insuliny glargine, wywołuje istotne statystycznie zmniejszenie masy ciała pacjentów (w populacji ogólnej objętej badaniem oraz w subpopulacji z BMI $>$ 35kg/m ²) oraz średnich wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, porównywalny spadek poziomu HbA1c (z istotną statystycznie różnicą na korzyść liraglutylu pod

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 r.</p>	<p>Trulicity (dulaglutyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m²</p>	<p>względem wartości końcowej HbA1c [%])</p> <p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity (dulaglutidum) pod warunkiem wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkujących jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia) oraz konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji (...) stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag wymienionych powyżej. Warto podkreślić, że najnowsze wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) dopuszczają stosowanie analogów glukagonopodobnego peptydu-1 dopiero na III etapie leczenia, w terapii trójkowej, z zastrzeżeniem, iż kontynuacja stosowania tej grupy leków jest uzależniona od odpowiedzi metabolicznej uzyskanej w ciągu 6. miesięcy, definiowanej jako redukcja masy ciała o minimum 3% w stosunku do wartości wyjściowej oraz redukcja HbA1c o minimum 1 punkt procentowy.</p> <p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że do wskazania niezbędne jest wprowadzenie kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% powinien po 6 m-cach leczenia).</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dane kliniczne pochodzące z umiarkowanej jakości badania AWARD-2 wskazują, że stosowanie dulaglutylu w porównaniu do insuliny glargine skutkuje istotną statystycznie różnicą (po 52 tyg. obserwacji) na korzyść dulaglutylu w zakresie parametrów dotyczących jakości życia, zmiany wartości HbA1c (dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.), zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano zmian pod względem poziomu glukozy i glukagonu na czczo (52 tyg. obserwacji), a także pod względem parametrów lipidowych. Wykazano natomiast istotnie mniejszy wpływ na poziom glukozy na czczo w porównaniu z glargine (78 tyg. obserwacji). W porównaniu dulaglutylu (w dawce 1,5 mg/tydzień) z liraglutylem (1,8 mg/dobę) wykazano, że dulaglutyd nie jest gorszy niż liraglutyd w zakresie zmiany wartości HbA1c oraz w zakresie zmiany masy ciała. Zarówno w grupie dulaglutylu, jak i w grupie liraglutylu zaobserwowano statystycznie istotny spadek wartości HbA1c, masy ciała, stężenia glukozy na czczo (FSG) oraz poposiłkowego pomiaru stężenia glukozy we krwi względem wartości wyjściowych.</p>
<p>Rekomendacja nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p>	<p>Bydureon (eksenatyd), leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m²</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji wskazuje na potrzebę zastosowania instrumentu podziału ryzyka, pozwalającego na obniżenie ceny wnioskowanego produktu leczniczego do poziomu kosztów leczenia insulinami.</p> <p>W porównaniach bezpośrednich eksenatyd wykazuje wyższą skuteczność mierzoną drugorzędowymi punktami końcowymi w stosunku do insuliny detemir (...) i glargine (...).</p> <p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bydureon (eksenatyd).</p> <p>Uzasadnienie: Dowody naukowe średniej jakości wskazują na umiarkowany wpływ eksenatylu na drugorzędowe punkty końcowe we wnioskowanym wskazaniu. Uzyskana redukcja masy ciała, jest wprawdzie istotna statystycznie, ale obniżenie masy ciała o 1-3 kg u pacjenta z otyłością olbrzymią, ma najprawdopodobniej niewielkie znaczenie kliniczne. Brak jest badań potwierdzających wpływ leku na pierwszorządowe punkty końcowe takie jak: śmiertelność ogólna lub sercowo-naczyniowa. Interwencjami o lepiej potwierdzonym wpływie na powikłania sercowo-naczyniowe u chorych z otyłością o brzemią są zabiegi bariatryczne. Eksenatyd jest wymieniany w rekomendacjach niektórych towarzystw naukowych do stosowania w ściśle określonych populacjach, zbliżonych do wnioskowanej. Lek jest finansowany ze środków publicznych w ograniczonej liczbie krajów europejskich, w tym tylko w jednym o zbliżonym do polskiego poziomie zamożności. Dwóch z trzech ekspertów miało zdanie pozytywne, lecz jeden z nich miał zdanie negatywne wskazując, że jest za wcześnie na refundację ww. produktu leczniczego.</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	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, 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).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie leku Ozempic zawiera się w jego wskazaniu rejestracyjnym. Należy zwrócić uwagę, że zawężenie wskazania refundacyjnego do określonego poziomu HbA1c, BMI oraz stopnia niewydolności serca w skali NYHA wymaga każdorazowej weryfikacji ww. parametrów przez lekarza przepisującego receptę refundowaną na lek Ozempic. Ankietowana przez Agencję ekspertka prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz wskazała, że ocena stopnia niewydolności w skali NYHA jest elementem rutynowej wizyty w poradni

diabetologicznej, nie mniej nie jest jasne czy ocena wszystkich wyżej wymienionych parametrów jest dokonywana przez wszystkich lekarzy diabetologów.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Ozempic, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [redacted]. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności znajduje uzasadnienie w ustawie o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Ozempic osobnej grupy limitowej, co w świetle braku aktualnie refundowanych leków z grupy analogów GLP-1 lub innych leków o zbliżonym mechanizmie działania i efekcie klinicznym jest zdaniem Agencji uzasadnione.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla poszczególnych prezentacji leku Ozempic wynosi: [redacted]

Tabela 12. Produkty lecznicze z grupy agonistów GLP-1 oceniane w AOTMiT (dane na podstawie najnowszych wniosków refundacyjnych)

Substancja [®]	DDD	Dawkowanie	CZN [zł]	WLF [zł]	WLF/tydzień terapii [zł]	PO	WDŚ [zł]	RSS
Ozempic (semaglutyd) 0,25 mg	[redacted]	0,25 mg 1 x tydz.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Substancja [®]	DDD	Dawkowanie	CZN [zł]	WLF [zł]	WLF/tydzień terapii [zł]	PO	WDŚ [zł]	RSS
Ozempic (semaglutyd) 0,5 mg		0,5 mg 1 x tydz.						
Ozempic (semaglutyd) 1 mg		1 mg 1 x tydz.						
Victoza (liraglutyd) 6 mg/ml, 3 ml								
Trulicity (dulaglutyd) 1,5 mg								
Bydureon (eksenatyd) 2 mg								

[®]Koszty leków z grupy agonistów GLP-1 podano na podstawie AWA: OT.4350.12.2017_VICTOZA_liraglutidum, OT.4350.11.2017 TRULICITY [dulaglutidum], 14.OT.4350.4.BYDUREON [eksenatyd] cukrzyca

W chwili obecnej żaden lek z grupy agonistów GLP-1 nie jest refundowany ze środków publicznych. Z uzyskanej opinii Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków wynika, że istnieje grupa pacjentów obecnie stosująca lek Ozempic, natomiast jest ona niewielka ze względu na jego wysoki koszt.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi wynikający z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się brakiem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania.

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się wieloletnim podwyższonym poziomem glukozy we krwi przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby, co odróżnia ją od cukrzycy typu 1.

[Źródło: OT.4350.13.2016]

Epidemiologia

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż. Roczna zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., natomiast powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób, natomiast w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

[Źródło: Szczeklik 2016a, OT.4330.6.2019_Forxiga]

Etiologia i Patogeneza

W rozwoju cukrzycy typu 2 najważniejszą rolę odgrywają dwie składowe: interakcja między uwarunkowaniami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi oraz upośledzone wydzielanie insuliny z towarzyszącą obwodową insulinoopornością.

Czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); > 94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l);

[Źródło: OT.4330.6.2019_Forxiga]

Diagnostyka

Wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2019) badanie w kierunku cukrzycy/stanu przedcukrzycowego polegające na oznaczeniu glikemii należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u osób po 45. r.ż. i młodszych z nadwagą i otyłością.

W grupach ryzyka konieczne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy, ponieważ u ponad połowy chorych nie występują objawy hiperglikemii. Niezależnie od wieku badanie to wykonuje się co roku u osób z grup ryzyka, wśród których wyróżnia się: osoby z nadwagą i otyłością, z cukrzycą występującą w rodzinie, mało aktywne fizycznie, z grupy środowiskowej/etnicznej o większym narażeniu na cukrzycę, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy, kobiety z przebytą cukrzycą ciążową, kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg, osoby z nadciśnieniem tętniczym, z dyslipidemią, kobiety z zespołem policystycznych jajników oraz osoby z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Algorytm rozpoznawania cukrzycy rozróżnia postępowanie diagnostyczne w zależności od obecności objawów hiperglikemii (zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i wzmożona senność, zmiany ropne na skórze, stany zapalne narządów moczowo-płciowych). Jeżeli objawy występują, należy oznaczyć glikemię o dowolnej porze dnia (glikemia przygodna), w przypadku ich braku badanie należy wykonać na czczo.

Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej:

- glikemia przygodna (oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku) – jeżeli występują objawy hiperglikemii, cukrzycę rozpoznaje się przy wartości ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l);
- glikemia na czczo (oznaczona w próbce krwi pobranej 8 – 14 godz. od ostatniego posiłku) dla stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej:
 - prawidłowa glikemia na czczo: 70 – 99 mg/dl (3,9 – 5,5 mmol/l),
 - nieprawidłowa glikemia na czczo: 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l),
 - cukrzyca (rozpoznawana w przypadku dwukrotnego potwierdzenia zaburzeń): ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l);
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) wg WHO:
 - prawidłowa tolerancja glukozy: < 140 mg/dl (7,8 mmol/l),
 - nieprawidłowa tolerancja glukozy: 140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,1 mmol/l),
 - cukrzyca: ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

[Źródło: PTD 2019]

Obraz kliniczny

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznym przebiegu, postępującym od dominującej insulinooporności przez kompensacyjną hiperinsulemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . W początkowym okresie rozwoju cukrzycy typu 2 zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Jeżeli z insulinoopornością uwarunkowaną genetycznie lub środowiskowo współistnieje uwarunkowany wielogenowo defekt wydzielania insuliny, to stosunkowo szybko dochodzi do wyczerpania rezerw wydzielniczych komórek β . Jeżeli sprawność wydzielnicza komórek β jest duża, hiperinsulinemia może utrzymywać się długo i sprzyjać powstawaniu miażdżycy. Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu II rośnie wraz z wiekiem.

Do głównych objawów zalicza się: wielomocz, wzmożone pragnienie, utrata masy ciała niewytłumaczona celowym odchudzaniem, osłabienie, wzmożona senność, zmiany ropne na skórze oraz stan zapalny narządów moczowo-płciowych.

[Źródło: OT.4330.6.2019_Forxiga]

Przebieg naturalny

Cukrzycę typu 2 charakteryzuje dynamiczny przebieg: od insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . Długo utrzymująca się hiperinsulinemia sprzyja postępowi miażdżycy, natomiast wyczerpanie rezerw komórek β w zakresie wydzielania insuliny jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i konieczności rozpoczęcia terapii insuliną.

[Źródło: Szczeklik 2016a]

Rokowanie

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym są powikłania sercowo-naczyniowe. Mimo istotnej roli cukrzycy w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w przypadku ich wystąpienia leczenie hipoglikemizujące nie przynosi takich efektów, jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Z tego względu, podkreśla się znaczenie szybkiego rozpoznawania stanu przedcukrzycowego oraz profilaktyki cukrzycy. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie cukrzycy wpływa na mniejsze ryzyko zawału serca i zgonu. Ponadto leczenie hipoglikemizujące istotnie zmniejsza ryzyko nefropatii, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę i aktywność fizyczną. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji. Dla każdego pacjenta należy uwzględnić jego postawę, spodziewane zaangażowanie w leczenie, stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii, czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

Podczas leczenia dąży się do uzyskania wartości docelowych w zakresie glikemii ($HbA1c \leq 7\%$), ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <140 mm Hg, rozkurczowe <90 mm Hg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL <70 mg/dl) i masy ciała. U osób w starszym wieku i w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, jeżeli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złągodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.

Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 obejmuje:

- Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi o odmiennym mechanizmie działania, analogiem GLP-1 lub z insuliną. Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:
 - leki hipoglikemizujące:
 - pochodne sulfonylomocznika (PSM/SUL) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd,
 - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid,
 - leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu – metformina,
 - leki hamujące α -glukozydazę – akarboza,
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd, semaglutyd, liraglutyd,
 - tiazolidynodiony (TZD) zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rozyglitazon,
 - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna.
- Insulinoterapię insulinami ludzkimi i ich analogami (krótkodziałające, o pośrednim czasie działania – NPH oraz długodziałające) oraz mieszankami insulin ludzkich i analogowych.

[Źródło: OT.4350.13.2016, ADA 2019]

Wykaz leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2019 r.

Rysunek 1. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2019)

	Metformina	Pochodne sulfonylomocznika	Inhibitor alfa-glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPAR γ	Inhibitory SGLT-2
Efekt/mechanizm	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
Poziom glukozy na czczo [mg/dL]	↓ 60 – 70	↓ 60 – 70	↓ 20 – 30 (głównie po posiłku)	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 20 – 30
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Słaba	Duża	Średnia	Duża	Duża
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↔	↑↑	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔	↑	↓
Ryzyko hipoglikemii	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotnie nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
Korzystny efekt na układ krążenia				Tak*			Tak*
Przeciwwskazania	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

*wykazane dla niektórych leków z tej grupy w randomizowanych badaniach klinicznych

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ za lata 2015 i 2016 zostały przedstawione w oparciu o dane pozyskane od NFZ w ramach prac nad AWA OT.4350.11.2017, natomiast dane za lata 2017 i 2018 zostały pozyskane przez Agencję w ramach prac nad niniejszym raportem.

Wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego leku Ozempic.

Według danych NFZ w latach: 2015, 2016, 2017, 2018 (pierwsza połowa) odnotowano odpowiednio 1 899 994, 1 956 594, 1 899 810 i 1 545 185 pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia z cukrzycą insulinozależną (rozpoznanie ICD-10 E11). Jednoczesne występowanie otyłości (rozpoznanie ICD-10 E66) odnotowano w tych latach u 34 811, 38 277, 96 317 i 62 838 chorych.

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, 24 071 i 15 154 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 ludzkiej) odnotowano 5 204, 6 231, 27 417 i 17 867 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, 4 489 i 3 083 w kolejnych latach.

Z przedstawionej opinii prof. Doroty Zozulińskiej-Ziółkiewicz wynika, że populacja docelowa powinna obejmować ok. 40 – 50 tys. pacjentów rocznie. Ekspertka wskazała przy tym, iż liczba chorych na cukrzycę w Polsce wzrasta rocznie o 2,5%, stąd prognozowany jest coroczny wzrost liczby pacjentów wymagających terapii skojarzonych.

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

Tabela 6 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 [§]	2018 [§] (pierwsza połowa)
	E11 – Cukrzyca insulinozależna	1 899 994	1 956 594	1 899 810	1 545 185
	Łącznie E11 – Cukrzyca insulinozależna i E66 – Otyłość	34 811	38 277	96 317	62 838
	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	24 071	15 154
	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	27 417	17 867
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: E11 oraz E66 stosujących leki z grupy limitowej 14.3	1 081	1 745	4 489	3 083
Prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii					
Obecna liczba chorych w Polsce		Liczba chorych na cukrzycę typu 2 ~2,5 mln, Liczba pacjentów odpowiadających charakterystyce z analizowanego wskazania ~ 80- 100 tys.			
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce		Wg danych z badania NATPOL liczba chorych na cukrzycę w Polsce rośnie rocznie o 2,5%.			
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją		~ 50%			

[^]dane uzyskane od NFZ – liczbę pacjentów z rozpoznaniem E11 podano bez podkodów i jako rozpoznanie główne (nie uwzględniono możliwości sprawozdania rozpoznania E11 jako rozpoznania towarzyszącego

\$ dane pozyskane przez AOTMiT – uwzględniono rozpoznanie E11 wraz z podkodami oraz możliwość sprawozdawania rozpoznania E11 jako głównego i towarzyszącego.

Komentarz analityków Agencji:

W odniesieniu do otrzymanych danych NFZ należy zaznaczyć, iż populacja ze współistniejącymi rozpoznaniem ICD-10: E66 i E11 jest populacją szerszą niż wnioskowana. Z jednej strony rozpoznanie E11 – cukrzyca insulinoniezależna jest węższe niż analizowane – cukrzyca typu 2. (pacjenci stosujący terapię trójlekową z GLP-1, przechodząc na insulinoterapię mogą kontynuować terapię GLP-1, więc populacja docelowa może obejmować również pacjentów z cukrzycą insulinozależną). Z drugiej strony należy zauważyć, iż rozpoznanie E66 – Otyłość wg klasyfikacji WHO dotyczy pacjentów z BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, podczas gdy wnioskowana populacja to pacjenci z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, a więc populacja węższa niż przedstawiona w danych NFZ. Dodatkowo wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów 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), co również wpływa na dodatkowe zawężenie populacji z rozpoznaniem E66 i E11. Nie pozyskiwano jednak danych w tym zakresie ze względu na mnogość możliwych rozpoznań w obszarze ryzyka sercowo-naczyniowego określonego powyżej.

Analizując dane NFZ należy również zwrócić uwagę na znaczną rozbieżność w liczebności populacji stosującej leczenie skojarzone metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika pomiędzy latami 2015/2016 i 2017/2018. Wynikają one z różnej metodologii ekstrakcji danych z tych lat. Dane za lata 2017-2018 prezentują większą liczebność populacji, ze względu na uwzględnienie w nich rozpoznania E11 wraz z podkodami oraz faktu, iż rozpoznanie to może stanowić zarówno rozpoznanie główne jak i towarzyszące. Jako dane bardziej odpowiadające analizowanej sytuacji należy więc przyjąć dane za lata 2017-2018. Niemniej należy zauważyć, iż tylko część oszacowanej populacji może wymagać intensyfikacji leczenia w postaci wstrzyknięć agonisty receptora GLP-1. Na podstawie badania Witek 2012, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w Polsce, ustalono, że pacjenci, u których poziom HbA1c jest wyższy niż 7%, a więc niezyskujący odpowiedniej kontroli cukrzycy zgodnie z zaleceniami PTD, stanowią 50,1% populacji chorych z cukrzycą typu 2. Biorąc pod uwagę powyższe takich pacjentów w kolejnych latach 2015 – I połowa 2018 było: 2 607, 3 122, 13 736, 8 951.

Oszacowana liczebność populacji pacjentów na podstawie NFZ i publikacji Witek 2012 w 2017 r. wynosiła ok. 13,7 tys. Jest to wartość wyższa niż określona w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet. Należy mieć jednak na uwadze, iż w oszacowaniach tych nie uwzględniono ograniczenia populacji do osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Należy również podkreślić, iż w porównaniu do danych NFZ, oszacowana przez eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, może zostać uznana za zawyżoną.

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);
- 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, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca/>);

- Trip, (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 10 kwietnia 2019 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2017-2019, w celu odnalezienia najnowszych doniesień, w których mogłaby być wymieniona substancja czynna semaglutyd, ze względu na fakt, iż lek Ozempic został dopuszczony do obrotu przez EMA w 2018 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji postępowania klinicznego.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2019), podobnie jak najnowsze rekomendacje zagraniczne (ADA 2019, CDA 2018, NICE 2017) są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie niefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina.

Stosowanie agonisty receptora GLP-1 w terapii skojarzonej z metforminą lub innym lekiem przecihiperglikemicznym jest wskazywane jako jeden z możliwych schematów terapeutycznych we wszystkich odnalezionych rekomendacjach (PTD 2019, ADA 2019, AACE/ACE 2018, ADA/EADS 2018, CDA 2018, IDF 2017, NICE 2017, SIGN 2017), oprócz wytycznych ACP 2018, w których nie wymieniono leków stosowanych w drugiej linii leczenia. Leki z tej grupy wskazywane są również jako opcja terapeutyczna stosowana w terapii trójlekowej.

Należy zauważyć, iż w wytycznych PTD 2019, ADA 2019 i ADA/EADS z 2018 r. zwrócono uwagę, iż u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi priorytet powinny mieć leki o dowiedzionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten został wykazany w przypadku niektórych agonistów receptora GLP-1 w zakresie korzystnego wpływu na ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (na podstawie ADA 2019: liraglutyd > semaglutyd > eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu) i niektórych inhibitorów SGLT-2 w zakresie korzystnego wpływu na ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej i zastoinowej niewydolności serca (na podstawie ADA 2019: empagliflozyna, kanagliflozyna). Wytyczne wskazują również ww. leki jako terapię preferowaną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Agonisty receptorów GLP-1 i inhibitory SGLT-2 są również wskazywane jako opcja preferowana u pacjentów z otyłością (PTD 2019, ADA 2019, IDF 2017).

Podkreślenia wymaga fakt, iż leki z grupy agonistów receptora GLP-1 mogą być stosowane po rozpoczęciu insulinoterapii (PTD 2019, ADA 2019, AACE/ACE 2019, CDA 2018, NICE 2017, SIGN 2017). Co więcej w najnowszych wytycznych amerykańskich z 2019 r. i wytycznych organizacji europejskich i amerykańskich analogi receptora GLP-1 są wskazywane jako preferowana opcja leczenia w postaci iniekcji w porównaniu z insuliną. W badaniach porównujących dodanie do terapii agonisty receptora GLP-1 lub insuliny u pacjentów wymagających większej redukcji poziomu glukozy, efektywność tych terapii była podobna. Niemniej stosowanie agonisty receptora GLP-1 wiąże się z niższym ryzykiem hipoglikemii, korzystnym wpływem na masę ciała. Nie należy jednak pomijać faktu, iż stosowanie GLP-1 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego w porównaniu z insuliną. Również wysokie koszty i problemy z tolerancją są wymieniane jako istotne bariery w stosowaniu tych leków.

Na szczególną uwagę zasługuje również rekomendacja NICE z 2017 r., w której wskazano, że kontynuacja leczenia agonistami receptora GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 mies. uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna tj.: redukcja HbA1c o min. 1 p.p., redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</p>	<p><u>Doustne leki przeciwcukrzycowe i agoniści receptora GLP1 w leczeniu cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca należy dodać drugi lek doustny, agonistę GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji nie należy odkładać o czas dłuższy niż 3-6 miesięcy [A]. • Wybór kolejnych leków powinien być dokonany indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak inf.</p>	<p>uwagę jego skuteczność, działania niepożądane, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, koszty i preferencje pacjenta [E].</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 metforminy efekt ten wykazano dla niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i inh bitorów SGLT-2 [A]. • Z powodu progresywnego charakteru cukrzycy typu 2, terapia insuliną jest wskazana u wielu pacjentów, u których leczenie jest stopniowo intensyfikowane [B]. <p><u>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</u></p> <p><u>Etap I – monoterapia</u> – zmiana stylu życia: 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"> • pochodna sulfonilomocznika, • inhibitor DPP-4 (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń), • inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń), • agonista PPAR-γ (pioglitazon, przeciwwskazany w niewydolności serca). <p>Na tym etapie leczenia inhibitory DPP-4 i SGLT-2 powinny być preferowane u pacjentów otyłych i pacjentów z wysokim ryzykiem hipoglikemii. Agonisty PPAR-γ nie powinny być stosowane u pacjentów z niewydolnością serca.</p> <p><u>Etap II – terapia doustna skojarzona lub terapia agonista receptora GLP-1:</u></p> <p><u>Ila</u> – modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa na bazie metforminy w jednym z przedstawionych poniżej schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + pochodna sulfonilomocznika, • metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1), • metformina + inhibitor SGLT-2, • metformina + agonista PPAR-γ. <p>Wybór leku na tym etapie leczenia powinien być podyktowany istnieniem chorób współistniejących, w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę takie jednostki chorobowe jak: chorobę układu sercowo-naczyniowego i choroby nerek. Istotne jest również współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii i możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi priorytet powinny mieć leki o dowiedzionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten został wykazany w przypadku niektórych agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów SGLT-2. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, włączając chorych ze zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym i/lub zwiększonym wydalaniem białek powinny być preferowane leki z dwóch grup – w pierwszej kolejności floszyny, w przypadku braku przeciwwskazań do ich stosowania, natomiast w drugiej kolejności agonisty receptorów GLP-1 – z powodu ich dowiedzonego działania nefroprotektoryjnego. U pacjentów z niewydolnością serca preferowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT-2. Podobnie agonisty receptorów GLP-1 i inhibitory SGLT-2 są opcją preferowaną u pacjentów z otyłością. U pacjentów z wysokim ryzykiem hipoglikemii należy rozważyć dodanie do terapii: agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT-2, inhibitora DPP-4 lub agonisty PPAR-γ. Z powodu braku refundacji nowych leków antyhiperglykemicznych w Polsce, pochodne sulfonilomocznika i agonisty PPAR-γ są najbardziej ekonomicznie dostępnymi lekami.</p> <p><u>Ilb</u> – modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy, do której należy dołączyć 2 inne leki o różnych mechanizmach działania spośród następujących grup [E]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • inhibitor α-glukozydazy (akarboza), • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • agonista PPAR-γ. <p>Wybór leku na tym etapie terapii powinien być dokonany w oparciu o przesłanki wymienione w kroku Ila i ogólne zasady dotyczących skojarzonej terapii lekami antyhiperglykemicznymi.</p> <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 lub innych leków doustnych lub agonista receptora GLP-1 (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 i innymi</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lekami doustnymi (inhibitorami DPP-4, pioglitazonem, inhibitorami SGLT-2, akarbozą) lub agonistą receptora GLP-1, przede wszystkim u pacjentów z nadmierną masą ciała.</p> <p>W wytycznych wskazano, iż dane z dużych randomizowanych badań wykazały redukcję śmiertelności całkowitej oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania agonistów GLP-1 i inhibitorów SGLT-2.</p> <p><u>Sila 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> <p>[C] – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań;</p> <p>[E] – Stanowisko eksperckie lub doświadczenie kliniczne.</p> <p><u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p>
<p>ADA 2019 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> środki własne towarzystwa.</p>	<p><u>Terapia farmakologiczna cukrzycy typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia metforminą powinna być kontynuowana dopóki jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana; inne leki, włączając w to insulinę, powinny być dołączane do terapii metforminą [A]. • Terapię dwulekową jako leczenie początkowe należy rozważyć u pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, u których poziom HbA1c $\geq 1,5\%$ (12,5 mmol/mol) jest powyżej określonego poziomu docelowego HbA1c [E]. • Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje miażdżycą układu sercowo-naczyniowego rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy jako element terapii przeciwhiperlipidemicznej [A]. • Wśród pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego i wysokim ryzykiem zawału serca, lub u których współwystępuje niewydolność serca preferowaną formę terapii stanowią inhibitory SGLT-2 [C]. • U pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą niewydolnością nerek należy rozważyć stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptorów GLP-1, w przypadku których wykazano redukcję ryzyka progresji przewlekłej niewydolności nerek, zdarzeń sercowo-naczyniowych lub jednoczesną redukcję ryzyka obydwóch zdarzeń [C]. • U większości pacjentów, którzy wymagają zwiększonej redukcji poziomu glukozy we krwi z zastosowaniem leków w postaci iniekcji preferowaną opcją leczenia do insuliny jest terapia agonistą receptora GLP-1 [B]. • Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia pacjentów, którzy nie osiągają celów terapii [B]. • Schemat leczenia powinien podlegać regularnej ocenie (co 3 – 6 miesięcy) i być dostosowany do zmieniających się potrzeb pacjenta [E]. <p><u>Terapia dwulekowa [A]:</u> schemat leczenia metformina + inne leki spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • tiazolidinediony, • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • insulina bazowa. <p>U pacjentów, u których dominuje miażdżycą układu sercowo-naczyniowego, niewydolność serca i przewlekła niewydolność nerek najlepszym wyborem pozostają agonisty receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2.</p> <p><u>Terapia trójkłkowa:</u> schemat leczenia metformina + 2 inne leki spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodna sulfonilomocznika, • tiazolidinediony, • inhibitor DPP-4, • agonista receptora GLP-1, • inhibitor SGLT-2, • insulina bazowa. <p>Dodanie do leków doustnych insuliny NPH lub jednego z długodziałających analogów jest skuteczne u wielu pacjentów. Ostatnie dowody wskazują na użyteczność agonistów receptorów GLP-1 u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemii przy zastosowaniu leków doustnych. W badaniach porównujących dodanie do terapii agonisty receptora GLP-1 lub insuliny u pacjentów wymagających większej redukcji poziomu glukozy, efektywność tych terapii była podobna. Jakkolwiek stosowanie agonisty receptora GLP-1 wiąże się z niższym ryzykiem hipoglikemii, korzystnym wpływem na masę ciała, a z drugiej strony na</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego w porównaniu z insuliną. Według wytycznych badania potwierdzają, iż agonisty receptora GLP-1 stanowią preferowaną opcję leczenia w postaci iniekcji. Niemniej wysokie koszty i problemy z tolerancją są istotnymi barierami w stosowaniu tych leków.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, metaanalizy; [B] – Dodatkowe dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych; [C] – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań; [E] – Opinie ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</p> <p><u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p>
<p>AACE/ACE 2019 – konsensus (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca została sfinansowana ze środków własnych Towarzystw</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wybór leku przeciwhiperglukemicznego powinien zostać dokonany indywidualnie na podstawie charakterystyki pacjenta i leku. Cechy leku wpływające na jego wybór obejmują: początkowy poziom HbA1c, czas trwania cukrzycy typu 2, obecność otyłości lub nadwagi. Inne czynniki to: efektywność antyhiperglikemiczna, mechanizm działania, ryzyko hipoglikemii, ryzyko wzrostu masy ciała i inne działania niepożądane, tolerancja na lek, łatwość użycia, koszty, bezpieczeństwo i redukcja ryzyka sercowego, ryzyka związanego z niewydolnością nerek i chorobami wątroby. Wybór terapii zależy od występującego u pacjenta ryzyka zawału serca, udaru mózgu i stanu nerek. Terapie skojarzone powinny uwzględniać uzupełniający mechanizm działania poszczególnych leków. <p>Postępowanie w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>etap I</u> (HbA1c <7,5%): zmiana stylu życia + monoterapia metforminą (terapia preferowana). Agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 z dowiedzionym korzystnym wpływem na miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego i/ lub przewlekłą niewydolność nerek stanowią terapie preferowane u pacjentów, u których współwystępują te schorzenia. Innymi alternatywnymi do metforminy lekami są: inhibitory DPP-4, tiazolidynedion, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika/glinidy, <u>etap II</u> (HbA1c \geq7,5%): metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion, pochodna sulfonilomocznika/glinidy (zalecana ostrożność). Dostępna jest również terapia skojarzona GLP-1 i insuliną bazową. <u>etap III</u> (HbA1c \geq7,5%): metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z leków wymienionych powyżej, <u>etap IV</u> (HbA1c >9,0%; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej) – należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c > 8,0% i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne.</p> <p>Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>DC 2018 (Kanada)</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.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak inf.</p>	<p>Postępowanie farmakologiczne u osób z cukrzycą typu 2, u których nie osiągnięto celów terapeutycznych kontroli glikemii z zastosowaniem dostępnych leków antyhiperglikemicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c w ciągu 3-6 miesięcy zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku antyhiperglikemicznego (stopień rekomendacji D, konsensus). Jeżeli docelowe wartości glikemii nie zostały osiągnięte przy zastosowaniu dotychczasowych leków, należy dołączyć leki z innych grup. Wybór powinien być indywidualny i uwzględniać: poziom HbA1c, ryzyko sercowo-naczyniowe, choroby towarzyszące, wydolność nerek, koszty i preferencje pacjenta [stopień rekomendacji B, poziom rekomendacji 2]. U dorosłych pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, u których nie osiągnięto kontroli glikemii i z eGFR > 30 mL/ min/1,73 m² należy rozpocząć stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w celu redukcji: <ul style="list-style-type: none"> dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych: empagliflozyny (stopień rekomendacji A, poziom rekomendacji 1A), liraglutyd (stopień rekomendacji A, poziom rekomendacji 1A), kanagliflozyny (stopień rekomendacji C, poziom rekomendacji 2); hospitalizacji związanej z niewydolnością serca: empagliflozyny (stopień rekomendacji B, poziom rekomendacji 2), kanagliflozyny (stopień rekomendacji C, poziom rekomendacji 2); progresji nefropatii: empagliflozyny (stopień rekomendacji B, poziom rekomendacji 2), kanagliflozyny (stopień rekomendacji C, poziom rekomendacji 3).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto docelowego poziomu glikemii, zaleca się rozważenie dodania jako uzupełnienie terapii lekami inkretynowymi (inhibitory DPP-4 i agonisty receptora GLP-1) i/ lub inhibitorów SGLT2 przed lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetem jest: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub wzrostu masy ciała (stopień rekomendacji A, poziom 1A). • U pacjentów z cukrzycą typu 2 z dekomensacją metaboliczną należy zastosować insulinę (stopień rekomendacji A, poziom 1A). • Insulina może być włączona na każdym etapie leczenia. W przypadku braku osiągnięcia celów leczenia podczas terapii lekami doustnymi należy rozważyć leczenie insuliną bazową podawaną raz dziennie, nie mieszanek insuliny i insuliny podawanej w bolusach w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub wzrostu masy ciała (stopień rekomendacji B, poziom 2). • U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglykemiczny (doustny lub bolus insuliny), jeśli nie zostały osiągnięte cele terapeutyczne (stopień rekomendacji D, konsensus): <ul style="list-style-type: none"> ○ agonista receptora GLP-1 powinien być rozważony jako terapia dodana (stopień rekomendacji A, poziom 1A) przed zastosowaniem insuliny w bolusach lub intensyfikacją insulinoterapii w celu poprawy kontroli glikemii, zmniejszenia masy ciała i obniżenia ryzyka hipoglikemii w porównaniu z terapią wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A). ○ inhibitor SGLT2 powinien być rozważony jako terapia dodana w celu poprawy kontroli glikemii, zmniejszenia masy ciała i zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w porównaniu z dodatkowym podaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A). ○ inhibitor DPP-4 powinien być rozważony jako terapia dodana w celu poprawy kontroli glikemii, bez wzrostu masy ciała i zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w porównaniu z dodatkowym podaniem insuliny (stopień rekomendacji A, poziom 1A). <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>1A – wysokiej jakości przegląd systematyczny i metaanaliza randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub prawidłowo zaprojektowane i przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne (RCT)</p> <p>1B – nierandomizowane badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z jednoznacznymi dowodami</p> <p>2 – randomizowane badania kliniczne (RCT) lub przeglądy systematyczne niespełniające kryteriów z poziomu 1</p> <p>3 – nierandomizowane badania kliniczne lub kohortowe (przeglądy systematyczne lub metaanalizy z badań z poziomu 3)</p> <p>4 – inne badania</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A – poparte badaniami z poziomu 1</p> <p>B – poparte badaniami z poziomu 2</p> <p>C – poparte badaniami z poziomu 3</p> <p>D – poparte badaniami z poziomu 4 lub konsensem.</p>
<p>ADA/EADS 2018 – konsensus (USA/Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca została sfinansowana ze środków własnych Towarzystw</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą niewydolnością nerek z towarzyszącą lub nie chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć zastosowanie inhibitora SGLT-2 w celu redukcji progresji choroby lub jeśli przeciwwskazany, lub nie jest preferowany, agonistę receptora GLP-1, który wpływa na redukcję ryzyka progresji chorób sercowo-naczyniowych. • U pacjentów z miażdżycową chorobą serca i naczyń, u których współwystępuje niewydolność serca, rekomendowane są inhibitory SGLT-2. • Terapia dwulekowa: Na początku terapii skojarzonej należy stopniowo dodawać leki zmniejszające poziom glukozy we krwi. Wybór leku dodanego do terapii metforminą powinien opierać się o preferencje pacjenta i jego charakterystykę kliniczną. Ważne aspekty kliniczne obejmują obecność miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca i przewlekłej niewydolności nerek. Należy również wziąć pod uwagę działania niepożądane leków, szczególnie ich wpływ na hipoglikemię i przyrost masy ciała, a także bezpieczeństwo, tolerancję i koszty. • Terapia trójlekowa W terapii trójlekowej należy wziąć pod uwagę działania niepożądane leku i wpływ na inne choroby towarzyszące, a także cenę leku.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dodatkowa terapia w iniekcjach <p>U pacjentów wymagających zwiększonej redukcji poziomu glukozy z zastosowaniem leków w postaci iniekcji, agonisty receptora GLP-1 stanowią preferowany wybór w porównaniu z insulinami. Dla pacjentów z objawową hiperglikemią zalecane jest stosowanie insuliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulinoterapia <p>U pacjentów, którzy nie są w stanie osiągnąć docelowego poziomu glikemii na insulinie bazowej należy zintensyfikować leczenie poprzez dodanie agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2 lub insuliny posiłkowej.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i></p>
<p>ACP 2018 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca została sfinansowana ze środków własnych Towarzystwa</p>	<p>Wytyczne podkreślają rolę indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Leczenia powinno przyczynić się do osiągnięcia poziomu HbA1c 7%-8%. Zmniejszenie intensywności leczenia farmakologicznego rozważyć należy, jeżeli HbA1c < 6,5%.</p> <p>Celem leczenia pacjentów powinno być zmniejszenie objawów hiperglikemii. Nie należy dążyć do osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c u pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą niż 10 lat, spowodowaną wiekiem ≥ 80, mieszkańców domów opieki, z chorobami przewlekłymi (demencją, nowotworami, schyłkową niewydolnością nerek, ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub niewydolnością serca), ponieważ ewentualne szkody przewyższają korzyści.</p> <p><i>Jakość dowodów: brak informacji</i></p>
<p>IDF 2017 (Międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy dokumentu zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p><u>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy (lub innej substancji zastosowanej w monoterapii) należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodną sulfonilomocznika (z wyłączeniem gl benklamidu), • inhibitory DPP-4, • inhibitor SGLT-2, • inhibitor α-glukozydazy • agonistę receptora GLP-1 (jeżeli priorytetem leczenia jest utrata masy ciała). <p><u>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek niebędący insuliną, należy zmodyfikować poprzez dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuliny bazowej, • agonisty receptora GLP-1 (jeżeli priorytetem leczenia jest utrata masy ciała). <p><i>Brak informacji o sile zaleceń</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NICE.</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"> • inhibitory DPP-4, • pioglitazon, • pochodną sulfonilomocznika, • inhibitor SGLT-2. <p>Terapię u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy zastąpić jednym z wymienionych schematów dwulekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor DPP-4 + pioglitazon, • inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, • pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika. <p>W wybranych przypadkach można rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem jednego z leków 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 niebędący insuliną, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina + inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika, • metformina + pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika. <p>Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia agonisty receptora GPL-1 w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI ≥35 kg/m² oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości.</p> <p>Zastosowanie agonisty receptora GLP-1 przy BMI <35 kg/m² można rozważyć także w przypadku</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała. Kontynuacja leczenia agonistami receptora GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 mies. uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja HbA1c o min. 1 p.p., • redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy. <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i agonisty receptora GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>W wybranych przypadkach również na tym etapie leczenia można rozważyć terapię trójlekową z zastosowaniem jednego z inh bitorów SGLT-2.</p> <p>Alternatywą dla postępowania opisanego powyżej jest rozpoczęcie 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"> • wybór schematu insulinoterapii oraz rodzaju stosowanych insulin należy uzależnić od indywidualnych wskazań, • przy braku przeciwwskazań lub nietolerancji należy rozważyć kontynuację stosowania metforminy, • należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperglykemicznych. <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p>SIGN 2017 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje konfliktu interesów dostępne są na prośbę w SIGN.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> informacje o źródle finansowania dostępne są na prośbę w SIGN.</p>	<p>Osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro- i makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do ryzyka (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Etapy leczenia (przedstawiono od II etapu):</p> <p>Etap II: Terapia dwulekowa – na bazie metforminy należy uzupełnić o jeden lek spośród [1++, 4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych sulfonilomocznika (terapia z wyboru) [A], • tiazolidynodionów (pioglitazon) [A], • DPP-4, • Inhibitory SGLT-2. <p>Etap III: Terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/pochodne sulfonilomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo [1++]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiazolidynodionów (pioglitazon) lub DPP-4 [A], • leków z grupy agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) [A], • raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insulin (LAA). Oba rodzaje insulin wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej). <p>W przypadku braku zadawalającej kontroli glikemii należy włączyć krótkodziałające insuliny posiłkowe [A].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ - Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</p> <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>Sila 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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>

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana, MET – metformina; DPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy, SGLT-2 – inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy, GLP-1 – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1, LAA – długodziałające analogi insuliny; PPAR – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*); PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; ADA – American Diabetes Association; AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ACE – American College of Endocrinology; CMA – Canadian Medical Association; ACP – American College of Physicians; IDF – International Diabetes Federation; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) w ocenianym wskazaniu. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona z insuliną (~80%) • dołączenie do metforminy i PSM trzeciego leku doustnego – flozyny (~10%) • dołączenie do metforminy i PSM trzeciego leku – agonista receptora dla GLP-1 inny niż semaglutyd (~2%) • dołączenie do metforminy i PSM trzeciego leku o innym mechanizmie działania tj. akarbozy lub pioglitazonu (~8%)
Technologia najtańsza	Terapia skojarzona z insuliną
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> • dołączenie do metforminy i PSM trzeciego leku doustnego – flozyny • dołączenie do metforminy i PSM trzeciego leku – agonista receptora dla GLP-1 inny niż semaglutyd • dołączenie do metforminy i PSM trzeciego leku o innym mechanizmie działania tj. akarbozy lub pioglitazonu
Istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zawał serca i/lub udar mózgu zakończony/niezakończony zgonem; • zgon z jakiegokolwiek powodu • epizody hipoglikemii
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Brak odpowiedzi eksperta
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej (metformina oraz pochodna sulfonylomocznika), z wartościami HbA1C > 8% potwierdzonymi w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz BMI > 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dołączenie insuliny związane jest ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i przybraniem na masie ciała i nie niweluje ryzyka sercowo-naczyniowego • dołączenie flozyny – brak refundacji i wysokie koszty terapii • dołączenie innego agonisty receptora dla GLP-1 – brak refundacji i wysokie koszty terapii • dołączenie akarbozy – częsta nietolerancja terapii i mała efektywność glikemiczna • dołączenie pioglitazonu – przeciwwskazany w niewydolności serca, co we wskazanej grupie chorych stanowi istotny czynnik limitujący
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • utworzenie rejestru chorych na cukrzycę i monitorowanie efektów terapii • wprowadzenie i realizacja systemowej edukacji chorych od momentu

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
	rozpoznania cukrzycy oraz motywacja do zdrowych zachowań behawioralnych i realizowania zalecanej farmakoterapii prowadzona przez Zespół terapeutyczny, uznanie edukacji diabetologicznej jako finansowanego świadczenia zdrowotnego <ul style="list-style-type: none"> decyzje o refundacji leków o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy u osób, które najbardziej skorzystałyby zdrowotnie na terapii, zgodnie z zasadą indywidualizacji leczenia przeciwhiperglykemicznego
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> zbyt znaczne zawężenie grupy, potencjalnie odnoszącej korzyść z terapii, gdyż wg badań RCT potencjalna korzyść zmniejszająca ryzyko sercowo-naczyniowe dotyczy także osób z niższym BMI
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Przy założeniu, że oceniana technologia będzie stosowana zgodnie z zaleceniami klinicznymi, objęcie jej refundacją nie zagraża nadużyciami. Tak więc, przy podanym precyzyjnym wskazaniu – nie widzę.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Chorzy na cukrzycę typu 2, po już przeżytym incydencie sercowo-naczyniowym (zawale serca, rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udarze mózgu).
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z wykładnikami bezwzględnego niedoboru insuliny (znaczna hiperglikemia z ketonemią/glukozuria z ketonurią), u których konieczne jest rozpoczęcie insulinoaterapii.
Czy terapia skojarzona metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika z semaglutydem wpływa na możliwość opóźnienia rozpoczęcia leczenia insuliną? W przypadku odpowiedzi twierdzącej, proszę o wskazanie o ile czasu opóźnia się moment do rozpoczęcia insulinoaterapii.	Dane z projektu-programu SUSTAIN pozwalają pośrednio odpowiedzieć na postawione pytanie TAK. Redukcja masy ciała, istotna redukcja HbA1c, poprawa efektywności sekrecji endogennej insuliny – to efekty terapii semaglutydem, które mogą wpłynąć na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia insulinoaterapii. Brak dowodów naukowych jednoznacznie pozwalających odpowiedzieć na pytanie o ile czasu. Dane z programu SUSTAIN pozwalają pośrednio odpowiedzieć na pytanie powyżej 2 lat.
Proszę wskazać, czy ocena ryzyka sercowo-naczyniowego oraz badanie pozwalające na ocenę niewydolności serca w skali NYHA jest przeprowadzana w ramach rutynowych wizyt w poradni diabetologicznej. W przypadku odpowiedzi negatywnej, proszę wskazać na podstawie jakich badań bądź konsultacji pacjenci będą kwalifikowani do terapii semaglutydem	U chorego na cukrzycę ocena ryzyka sercowo-naczyniowego oraz badanie pozwalające na ocenę niewydolności serca jest elementem rutynowej wizyty lekarskiej. Pacjenci kwalifikowani do terapii semaglutydem przy kryteriach wskazanych będą wymagali udokumentowania takiej oceny. Dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie chorych na cukrzycę typu 2 dostępny jest (wkrótce także w j. polskim) kalkulator UKPDS Risk Engine v2.02.
W skojarzeniu z jakimi substancjami będzie najprawdopodobniej stosowany semaglotyd, w przypadku objęcia go refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Czy istnieje możliwość stosowania go w skojarzeniu z akarbozą?	Jest możliwość skojarzenia z akarbozą.
Proszę o wskazanie, który lek z grupy analogów GLP-1 dostępnych w Polsce może być najczęściej wybierany w terapii pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym	Opublikowane wyniki badań klinicznych preferują semaglutyd i liraglutyd i to definiuje aktualnie wybór. Publikacje kolejnych badań RCT mogą wpłynąć na rozszerzenie wyborów.

PSM – pochodne sulfonilomocznika; GLP-1- glukagonopodobny peptyd-1; HbA1c – hemoglobina glikowana; BMI – indeks masy ciała (ang. body mass index); RCT- randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)

W ramach prac nad analizą weryfikacyjną zwrócono się również z prośbą o opinię do Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków. Prezes PSD Anna Śliwińska wskazała, że aktualnie dostępne opcje terapeutyczne mogą powodować hipoglikemię oraz nie obniżają ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a wysokie ceny wynikające z braku refundacji uniemożliwiają większości pacjentów dostęp do innowacyjnych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych. Wskazała również, że pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii w aspekcie zmniejszenia częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych, redukcji ryzyka hipoglikemii, zmniejszenia masy ciała, konieczności dokonywania dużo rzadszych wkluc, skutecznej kontroli glikemii i obniżenie poziomu HbA1c. W opinii zwrócono również uwagę, że wnioskowany lek wpływa na poprawę wszystkich istotnych dla chorego na cukrzycę typu 2 wskaźników i jest dobrze tolerowany przez pacjentów oraz poprawia ich jakość życia. Prezes Stowarzyszenia zapytana o rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu wskazuje na lepszy dostęp do innowacyjnych terapii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 19), 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 insuliny ludzkich:
 - Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum,
 - Insulini injectio neutralis,
 - Insulinum aspartum,
 - Insulinum glulisinum,
 - Insulinum humanum,
 - Insulinum isophanum,
 - Insulinum lisprum,
 - Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis,
 - Insulinum lisprum, injectio neutralis;
- 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny¹
 - Insulinum detemirum,
 - Insulinum glargine;
- 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika:
 - Gliclazidum,
 - Glimepiridum,
 - Glipizidum;
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych we wskazaniu cukrzycy (poza glukagonem) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja	DDD*	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla DDD)
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza						
Acarbosum	300	1,02 – 1,49	1,07 – 1,57	1,43	30%	0,43 – 0,98
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika						
Gliclazidum	60	0,17 – 0,72	0,18 – 0,75	0,10 – 0,27	ryczałt	0,17 – 0,67
Glimepiridum	2	0,14 – 0,31	0,15 – 0,32	0,22 – 0,27		0,11 – 0,34
Glipizidum	10	0,36	0,37	0,27		0,40
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina						
Metforminum	2000	0,24 – 1,05	0,25 – 1,10	0,41 – 0,52	ryczałt	0,11 – 1,15
Metformini hydrochloridum	2000	0,29 – 1,05	0,31 – 1,10	0,42 – 0,52		0,11 – 1,16
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich						

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

Substancja	DDD*	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDS [zł] (zakres dla DDD)
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	40	2,15 – 2,41	2,25 – 2,53	2,59 – 2,60	ryczałt	0,11 – 0,37
Insulini injectio neutralis		2,18 – 2,28	2,29 – 2,40	2,60		0,13 – 0,24
Insulinum aspartum		3,08 – 3,13	3,23 – 3,29			1,08 – 1,13
Insulinum glulisinum		2,88	3,03	0,87 – 0,96		
Insulinum humanum		2,11 – 2,19	2,21 – 2,30	2,59 – 2,60		0,11 – 0,15
Insulinum isophanum		2,18 – 2,28	2,29 – 2,40	2,60		0,13 – 0,24
Insulinum lisprum		2,31	2,42	2,60		0,15
Insulinum lisprum, injectio neutralis		3,06	3,11	2,60		1,05
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis		3,08	3,23	2,60		1,05
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny						
Insulinum detemirum	40	5,37	5,64	4,77	30%	2,75
Insulinum glargine		3,05 – 4,61	3,21 – 4,84			1,10 – 1,95

DDD – określona dawka dzienna (ang. *defined daily dose*); UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO – poziom odpłatności; WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2019 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał insulinę NPH i insulinę glargine. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 3.3 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Insulina NPH Insulina glargine	<p>Spośród wymienianych przez wytyczne opcji leczenia finansowaniem ze środków publicznych objęte są wyłącznie insuliny - ludzka insulina bazowa oraz mieszanki insulinowe. Zgodnie z wytycznymi insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej, a gdy ta wymaga częstszego podawania w celu osiągnięcia wyrównania glikemicznego – wówczas alternatywę stanowią także mieszanki insulinowe.</p> <p>Insulina NPH stanowi tym samym opcję refundowaną, zgodną z wytycznymi i stosowaną w praktyce klinicznej. W grupie insulin bazowych wytyczne wymieniają także analogii długodziałające (LAA) – aktualnie objęte refundacją w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH, aczkolwiek zgodnie z zaleceniami, stanowiące opcje równorzędne dla insuliny NPH.</p> <p>W APD wskazano, iż analiza danych klinicznych dla semaglutynu wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności semaglutynu z insuliną glargine. W hierarchii dowodów naukowych poprawnie zaprojektowane badania head-to-head stanowią najbardziej wiarygodne źródło wnioskowania o względnej efektywności porównywanych terapii. Z powyższych względów oraz ze względu na pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2, insulinę glargine uwzględniono w grupie komparatorów dla semaglutynu.</p> <p>Wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora insuliny detemir (również analog insulin długodziałających), gdyż</p>	<p>Wybór insuliny NPH i insuliny glargine jako komparatorów dla wnioskowanej technologii zdaniem analityków Agencji jest zasadny. Argumentację wnioskodawcy należy uznać za wyczerpującą.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, iż dotychczas pozytywne rekomendacje Agencji uzyskały również inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 i DPP-4, należałoby mieć je na uwadze jako potencjalne komparatory dodatkowe dla analizowanego leku.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1. i 2., przyjął, iż <i>insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią dla leku detemir. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylu i insuliny detemir, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawione dla bezpośredniego porównania semaglutylu i refundowanej insuliny glargine jako reprezentanta analogów długodziałających są wystarczające do oceny analizowanej technologii.</i></p>	

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako komparatora dla wnioskowanej terapii nie uwzględnił akarbozy, pomimo jej refundacji. Ze względu na bardzo niskie zużycie tego leku w praktyce klinicznej, a w szczególności w terapii skojarzonej z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika, takie podejście zostało ocenione przez analityków Agencji za uzasadnione.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem lek Ozempic po uzyskaniu pozytywnej decyzji o refundacji będzie stosowany w ramach terapii trzylekowej, po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Zarówno na tym etapie leczenia, jak i na wcześniejszym istnieje możliwość rozpoczęcia insulinoterapii. Należy zauważyć, iż wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii w pierwszej kolejności wskazał insulinę NPH. Nie przedstawił jednak badań pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii semaglutylidem względem tego komparatora. Na podstawie wcześniej wspomnianej pozytywnej rekomendacji dla insuliny glargine wnioskodawca przyjął, iż *insulina glargine związana jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylu i insuliny NPH, uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania semaglutylu i insuliny glargine jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH.* Tym samym wnioskodawca uznał, iż *wyższość kliniczna semaglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.*

Zdaniem analityków Agencji takie założenie stanowi pewnego rodzaju uproszczenie, a wnioskowanie na temat skuteczności semaglutylu względem insuliny NPH płynące z porównania semaglutylu i insuliny glargine należy interpretować z ostrożnością. Niemniej należy nadmienić, iż podobne podejście zostało zaakceptowane w analizach dotyczących innych ocenianych w Agencji leków z grupy agonistów GLP-1: Trulicity (dulaglutidum) (OT.4350.11.2017) oraz Victoza (liraglutidum) (OT.4350.2.2017).

Dodatkowo należy zauważyć, iż w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet jako komparatory dla wnioskowanej interwencji przyjęto insulinę NPH (lek tańszy od insuliny glargine). Natomiast w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej uwzględniono długodziałające analogi insulin (insulinę glargine i insulinę detemir).

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 było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Ozempic (semaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² 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) względem insuliny bazowej (NPH i długodziałającego analogu insuliny).

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz sulfonilomocznika z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² 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) ze względu na spodziewaną ograniczoną ilość danych w tak ściśle określonej populacji docelowej chorych, kryteria rozszerzono na populację leczonych co najmniej metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c oraz BMI 	-	Włączone do analizy wnioskodawcy badanie przeprowadzone było w populacji szerszej niż wnioskowana (nie uwzględnia wnioskowanego poziomu BMI oraz wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego).
Interwencja	Semaglutyd (Ozempic) w dawkach wskazanych w ChPL	-	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> insulina NPH w dawkach dostosowywanych do indywidualnych potrzeb pacjenta insulina glargine w dawkach dostosowywanych do indywidualnych potrzeb pacjenta 	-	Jako komparatora nie uwzględniono insuliny detemir. Wnioskodawca na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. przyjął założenie dla insuliny glargine, iż insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią dla leku detemir.
Punkty* końcowe	<p><u>Ocena skuteczności</u> Kontrola glikemii</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom HbA1c – zmiana w stosunku do wartości początkowej; poziom FPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej; poziom SMPG – zmiana w stosunku do wartości początkowej; skoki glukemii po posiłku – zmiana w stosunku do wartości 	-	Kryteria włączenia w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności obejmują głównie surogatowe punkty końcowe związane z parametrami laboratoryjnymi. Jedynym istotnym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>początkowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z HbA1c <7%; • odsetek pacjentów z HbA1c ≤6%; • odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. <p>Masa ciała</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej; • zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej; • zmiana obwodu talii w stosunku do wartości początkowej; • odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%; • odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%. <p>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom DBP – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom SBP – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • częstość rytmu serca – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom CRP o wysokiej czułości – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom inhibitora aktywatora plazminogenu-1 – zmiana w stosunku do wartości początkowej. <p>Gospodarka lipidowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom TC – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom LDL – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom HDL – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom VLDL – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom TG – zmiana w stosunku do wartości początkowej; • poziom wolnych kwasów tłuszczowych – zmiana w stosunku do wartości początkowej. <p>Jakość życia</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2; • ocena za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ. <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • poważne zdarzenia niepożądane łącznie; • zgony; • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie; • łagodne zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • hipoglikemia; • zdarzenia niepożądane układu serowo-naczyniowego; • żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane u ≥5% pacjentów; • inne zdarzenia niepożądane 		<p>klinicznie punktem końcowym dot. skuteczności w kryteriach włączenia jest jakość życia. Należy jednak wskazać, że włączone punkty końcowe obejmują parametry istotne dla kontroli leczenia cukrzycy (zgodnie z wytycznymi PTD wyrównanie glikemii wyrażone wartością HbA1c jest jednym z głównych celów w leczeniu cukrzycy) oraz zalecane przez EMA² przy projektowaniu badań klinicznych leków na cukrzycę.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku angielskim, polskim* <p>Badania efektywności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje poglądowe i przeglądowe, serie i opisy przypadków 	-

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutynu w analizowanej populacji chorych Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania z cechami przeglądu systematycznego (sprecyzowane pytanie kliniczne przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej 2 analityków w co najmniej 2 bazach informacji medycznej) • raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo semaglutynu w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia semaglutynem 	

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*); TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*), LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*), VLDL – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*), DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*), SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*) CRP – białko C reaktywne (ang. *C reactive protein*); *Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, w strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji, FPG – stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. *fasting plasma glucose*); SMPG – własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 10.12.2018 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu w medycznych bazach danych: Medline, Cochrane Library, Embase oraz w bazie Centre for Reviews and Dissemination. Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł odnoszących się do wnioskowanej interwencji, bez wskazywania populacji docelowej oraz komparatorów.

Ponadto w procesie wyszukiwania korzystano również z rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych.

W celu przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał także bazy EMA, European Database of ADR, WHO Uppsala Monitoring Center, VigiAccess, FDA oraz URPL.

W wyniku weryfikacji wyszukiwania wnioskodawcy przeprowadzonego w ramach oceny zgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowe informacje na stronach EMA oraz WHO, odnoszące się do bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozempic, nie zawarte w analizie wnioskodawcy. W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił niezbędne informacje.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 25.03.2019 r. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań, które spełniałyby kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę, w związku z czym należy uznać, że zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT, a strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych: Li 2018, Shi 2018, Andreadis 2018, Tuchscherer 2018, Witkowski 2018, które spełniały kryterium włączenia dotyczące populacji i interwencji. W przeglądach Andrealis 2018, Li 2018, Shi 2018 i Tuchscherer 2018 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu w cukrzycy typu 2. Przegląd Witkowski 2018 miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu względem innych agonistów receptora GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, niedostatecznie kontrolowanych z zastosowaniem 1-2 leków przeciwcukrzycowych.

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne SUSTAIN 4 bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu z insuliną długodziałającą (LAA) – insuliną glargine jako terapią dodaną do metforminy (MET) lub MET + pochodne sulfonilomocznika (SUL).

W ramach analizy dodatkowej, wnioskodawca włączył 1 badanie randomizowane SUSTAIN 6, w którym porównywano zastosowanie semaglutynu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ze względu na fakt, że placebo nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji, jego wyniki nie są przedstawione w niniejszej AWA, są natomiast dostępne w rozdziale 7 str. 112 – 125 AKL wnioskodawcy.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących semaglutyn z insuliną NPH.

Wnioskodawca nie odnalazł również badań obserwacyjnych, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej zestawiono skróconą charakterystykę badania SUSTAIN 4, włączonego do AKL. Do badania włączono dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Charakterystyka pacjentów we wszystkich trzech analizowanych grupach (semaglutyn w dawce 0,5 mg, 1 mg oraz insulina glargine) była zbliżona w zakresie profilu demograficznego i klinicznego. Okres obserwacji wynosił 30 tygodni.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RCT			
SUSTAIN 4 Źródło finansowania: Novo Nordisk	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją typu <i>open label</i> Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> (jeżeli górny limit dwustronnego 95% przedziału ufności dla oszacowanej różnicy wyniósł odpowiednio mniej niż 0% lub 0 kg w przypadku HbA1c lub masy ciała odpowiednio, testowano hipotezę <i>superiority</i>). Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> 30 tygodni Interwencja: SEM 0,5 mg (N=362) SEM 1 mg (N=360) GLA (N=360) Pacjenci otrzymujący dawkę SEM 0,5 mg uprzednio przez 4 tygodnie otrzymywali dawkę 0,25 mg SEM. Pacjenci otrzymujący dawkę 1 mg SEM, uprzednio stosowali dawkę 0,25 mg przez 4 tygodnie, a następnie 0,5 mg przez 4 tygodnie. Leczenie dodatkowe: We wszystkich 3 ramionach badania dopuszczane było stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> biguanidów p. sulfonilomocznika inhibitorów reduktazy HMG-CoA inhibitorów ACE leków przeciwplytkowych (oprócz heparyny) selektywnych beta-blokerów p. dihidropirydyny agonistów receptora angiotensyny II inhibitorów pompy protonowej tiazydów p. kwasu propionowego hormonów tarczycy witaminy D i jej analogów fibratów SSRI leków modyfikujących stężenie lipidów preparatów multiwitaminowych 	Główne kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z cukrzycą typu 2, nieleczeni wcześniej insuliną; wiek ≥ 18 lat; HbA1c 7,0% - 10,0% [53 – 86 mmol/mol]; stosowanie stałej dawki metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem przez co najmniej 90 dni przed badaniem przesiewowym. Główne kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> historia przewlekłego lub idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki; wartość kalcytoniny podczas badania przesiewowego wynosząca przynajmniej 50 ng/L; każda indywidualna lub rodzinna historia raka rdzeniastego tarczycy bądź mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2; ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²); niewydolność serca (IV klasa w skali NYHA); ostre zespoły choroby wieńcowej lub choroby naczyniowo-mózgowe w ciągu ostatnich 90 dni przed badaniem przesiewowym; znane zmiany rozrostowe siatkówki lub zwyrodnienie plamki wymagające doraźnego leczenia (wszelkie przypadki retinopatii zaobserwowane podczas badania były prawdopodobnie nowe, jednakże, retinopatia nie była monitorowana jako procedura badawcza). Liczebność populacji: <ul style="list-style-type: none"> mITT: <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg: 362 osób SEM 1 mg: 360 osób GLA 360 osób 	Skuteczność: Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c w 30 tyg. Pozostałe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; zmiana BMI; zmiana obwodu talii; zmiana FPG; zmiana SMPG; zmiana skoków glikemii po posiłku; odsetek chorych z HbA1c <7,0%; odsetek chorych z HbA1c <6,5%; odsetek chorych z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze; ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych); wpływ na układ sercowo-naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca); jakość życia; Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> leków przeciwpadaczkowych anilidów połączeń inhibitorów ACE z diuretykami sulfonamidów. 	<ul style="list-style-type: none"> analiza post-hoc, chorzy stosujący MET+SUL: <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg: 186 SEM 1 mg: 185 GLA: 187 <p><u>Utrata pacjentów z badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg: 49 (14%) SEM 1 mg: 55 (16%) GLA: 26 (7%) 	

SEM – semaglutyd, GLA – insulina glargine, mITT – zmodyfikowana ITT (ang. *modified intention to treat*), eGFR – szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*), skala NYHA – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA – *New York Heart Association*) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca), BMI – indeks masy ciała (ang. *Body Mass Index*), FPG – stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. *fasting plasma glucose*); SMPG – własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*), TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*), LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*), VLDL – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*), DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*), SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); HMG-CoA – 3-Hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A; ACE – enzym konwertujący angiotensynę (ang. *angiotensin-converting-enzyme*); SSRI – selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy dotyczących oceny jakości życia, zastosowanych u pacjentów biorących udział w badaniu SUSTAIN 4.

Tabela 12. Charakterystyka kwestionariuszy do oceny jakości życia zastosowanych w badaniu SUSTAIN 4

Nazwa kwestionariusza	Charakterystyka	Kierunek zmian
Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>the Short Form – 36 Health Survey Questionnaire</i>)	<p>Standaryzowana ankieta służąca do mierzenia HRQL (ang. <i>health-related quality of life</i>)</p> <p>Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> funkcjonowanie fizyczne rola ograniczeń fizycznych ból fizyczny ogólne zdrowie witalność funkcjonowanie społeczne rola ograniczeń emocjonalnych zdrowie psychiczne 	<p>Im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia chorego.</p> <p>Za minimalną różnicę istotną klinicznie dla tego kwestionariusza przyjmuje się różnicę 2-4 pkt.³</p>
Kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy DTSQ (ang. <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>)	<p>Stosowany przez WHO oraz Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF, ang. <i>International Diabetes Federation</i>) kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 8 pozycji oceniających satysfakcję stosowanego leczenia, z których każda jest oceniana na 7-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 („bardzo nieusatisfakcjonowany”) do 6 („bardzo usatisfakcjonowany”).</p>	<p>Im wyższy wynik tym większe zadowolenie chorego z przebiegu terapii.</p> <p>Nie określono minimalnej różnicy istotnej klinicznie.</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu SUSTAIN 4 wg Cochrane Collaboration. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	SUSTAIN 4
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie

³ White M.K., Maher S.M., Rizio A. A., Bjorne J. B., *A meta-analytic review of measurement equivalence study findings of the SF-36 and SF-12 Health Surveys across electronic modes compared to paper administration*, Quality of Life research (2018) 27:1757–1767

Oceniany element	SUSTAIN 4
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne*
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie
Inne czynniki	Niskie

*Badacze oraz pacjenci nie byli zaślepieni, jednak ze względu na charakter punktów końcowych, opierających się głównie na wynikach laboratoryjnych (poziom HbA1c jako pierwszorzędowy punkt końcowy), wpływ braku zaślepienia na wyniki jest potencjalnie niewielki

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w wymienionych w tabeli obszarach.

Oceny jakości przeglądów systematycznych dokonano w skali AMSTAR. Jakość 2 z 5 przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (Li 2018, Shi 2018) została oceniona jako wysoka (8/11 pkt w skali AMSTAR). Pozostałe 3 przeglądy (Andreadis 2018, Tuchscherer 2018, Witkowski 2018) oceniono jako umiarkowanej jakości (5-7/11 pkt w skali AMSTAR).

Do analizy nie włączono badań obserwacyjnych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 128 AKL wnioskodawcy):

- *W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem badania włączonego do niniejszej analizy (SUSTAIN 4) był model otwarty (open label), który został zastosowany ze względu na różne częstotliwości dawkowania oraz miareczkowania insuliny glargine w porównaniu z semaglutydem. Model badania powinien być brany pod uwagę szczególnie podczas objaśniania punktów końcowych, które często są oceniane subiektywnie, dotyczących żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych oraz zgłaszanych przez pacjentów wyników jakości życia. Z drugiej strony wpływ tego typu badania na ocenę parametrów laboratoryjnych, w tym HbA1c jako pierwszorzędowego punktu końcowego, jest pomijalnie mały, tym samym w ocenie jakości w skali Cochrane uznano niskie ryzyko błędu w tej domenie.*
- *Dodatkowym ograniczeniem analizy jest krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu SUSTAIN 4 (30 tyg.). Taki horyzont czasowy ograniczał możliwości wyciągnięcia wniosków dotyczących długoterminowej skuteczności, w tym wpływu na odległe powikłania cukrzycy. Niemniej udowodniona zależność kontroli cukrzycy mierzonej HbA1c od jej powikłań daje podstawy do wiarygodnego modelowania odległych skutków klinicznych stosowania semaglutylu.*
- *Innym ograniczeniem badania SUSTAIN 4, włączonego do niniejszej analizy był zakres, w jakim insulina glargine była miareczkowana. Średnia obliczona na czczo przed śniadaniem przy użyciu samodzielnej kontroli stężenia glukozy we krwi (ang. Self-Monitoring of Blood Glucose, SMBG) w 30. tygodniu (7,1 mmol/L) wskazuje, że mogło zostać zastosowane dokładniejsze miareczkowanie, które można było osiągnąć kosztem większej ilości hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała. Ogólna średnia dawki insuliny została przedstawiona w badaniu SUSTAIN 4 zgodnie ze wskazaną w innych badaniach, w których porównywano preparaty z grupy GLP-1 z GLA. Dawka insuliny pod koniec badania (29,2 IU codziennie przez 30 tygodni) zdaje się odpowiadać praktyce klinicznej. Inne protokoły dostosowania dawki insuliny w trakcie badania mogłyby skutkować wyższymi dawkami insuliny na koniec okresu obserwacji, ale przy zwiększonej częstości epizodów hipoglikemii.*
- *W kontekście wykorzystania kwestionariusza DTSQ, pomimo powszechnego stosowania, ograniczeniem jest brak zdefiniowanej minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MID), przy czym może to być interpretowane, że każda poprawa oceniana za pomocą kwestionariusza DTSQ w praktyce klinicznej wpływa na jakość życia chorego.*

Komentarz Agencji

Skala DTSQ jest narzędziem do oceny satysfakcji z terapii pacjentów z cukrzycą, należy jednak podkreślić, iż pomimo możliwego wpływu satysfakcji z terapii na jakość życia (możliwość postrzegania satysfakcji z terapii jako jednego z aspektów jakości życia) skala DTSQ sama w sobie nie ocenia jakości życia chorych. Na jakość życia pacjentów z cukrzycą wpływa bowiem wiele aspektów związanych z chorobą, które nie są badane kwestionariuszem DTSQ. Należy również zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane z zastosowaniem skali DTSQ, do oceny satysfakcji pacjentów leczonych w różnych ośrodkach, z różnym personelem medycznym i warunkami leczenia mogą nie być porównywalne i należy interpretować je z dużą ostrożnością, ponieważ czynniki te mogą istotnie wpływać na ocenę satysfakcji pacjenta z leczenia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu SUSTAIN 4 nie podano wartości początkowych dla niektórych analizowanych punktów końcowych, np. FPG, SMPG, DBP, SBP, częstość rytmu serca, TC, LDL, VLDL, TG, co utrudnia odpowiednie zinterpretowanie wpływu uzyskanej zmiany na wartość końcową parametru, a tym samym ocenę czy uzyskana wartość znajduje się w zakresie wartości prawidłowych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 128, 130 AKL wnioskodawcy):**

- *Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem zastosowano kryteria rozszerzające populację i analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c oraz BMI.*

Komentarz Agencji:

Populacja włączona do badania SUSTAIN 4 nie spełnia wnioskowanego kryterium BMI ≥ 35 kg/m²; BMI chorych włączonych do badania wynosiło: w ramieniu SEM 0,5 mg średnia (SD) 33,1 (6,5), w ramieniu SEM 1 mg 33,0 (6,5), w ramieniu GLA 33,0 (6,5). Wpływ wyjściowej wartości BMI na odpowiedź na terapię semaglutydem nie jest znany, nie można więc wykluczyć, że w związku z mniejszym obciążeniem chorych we włączonym badaniu w porównaniu do wnioskowanego wskazania, rzeczywiste wyniki terapii we wnioskowanej populacji mogą różnić się od uzyskanych w badaniu SUSTAIN 4.

Wnioskowane wskazanie, oprócz poziomu HbA1c oraz BMI, zawęża populację do osób 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). Określenie ryzyka sercowo-naczyniowego nie było kryterium włączenia do przedstawionego przez wnioskodawcę badania SUSTAIN 4, w związku z czym nie wiadomo jaki odsetek pacjentów w badaniu odpowiada wnioskowanej populacji pod względem tego parametru. Charakterystyka populacji włączonej do badania również nie umożliwia określenia w jakim stopniu niewydolności sercowo-naczyniowej znajdowali się chorzy, a więc na ile odpowiadają wnioskowanemu wskazaniu. Jedynie kryterium wykluczenia z badań wskazuje, że do badania nie włączano pacjentów w IV stopniem niewydolności serca w skali NYHA.

- *Ograniczeniem analizy jest także brak badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylu w tak specyficznie zawężonej populacji chorych. Należy jednak wskazać, że cykl badań SUSTAIN obejmuje szeroką populację chorych z cukrzycą typu 2 a ponadto semaglutyl jest lekiem z grupy o uznanej wartości klinicznej.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań *head-to-head* dla porównania semaglutylu vs insulina NPH, która stanowi główną technologię alternatywną dla semaglutylu;
- założenie, że wyższość kliniczna semaglutylu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację semaglutylu również względem insuliny NPH, oparte jest na rekomendacji Prezesa Agencji AOTMiT nr 32/2013. Należy podkreślić, że wydana rekomendacja dotyczyła populacji innej niż wnioskowana i nie odnosi się do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz BMI ≥ 35 kg/m² (rekomendacja dotyczyła pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat);
- do analizy włączono głównie surogatowe punkty końcowe dotyczące wyników laboratoryjnych. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych na korelację surogatowych punktów końcowych z punktami istotnymi klinicznie;
- pacjenci włączani do badania SUSTAIN 4 mogli stosować leki wpływające na poziom lipidów, a odsetek pacjentów stosujących te leki w ramieniu wnioskowanej interwencji był nieznacznie wyższy niż w ramieniu komparatora (SEM 0,5 mg 7,2% chorych, SEM 1 mg 6,4% chorych, GLA 5,6% chorych) w związku z tym, wpływ semaglutylu na parametry lipidowe wykazany w badaniu należy interpretować biorąc pod uwagę wpływ dodatkowej terapii, którą stosowali pacjenci.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki trwającego 30 tygodni badania SUSTAIN 4. Przedstawiono wyniki dla zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (mITT – ang. *modified intention-to-treat*), która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (jak określono w protokole badania).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej zaprezentowano omówienie wyników dla punktów końcowych dotyczących skuteczności analizowanych w badaniu SUSTAIN 4. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabelach: Tabela 14. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4 – zmienne ciągłe, Tabela 15. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4 – zmienne dychotomiczne,

Przeżycie

W badaniu SUSTAIN 4 nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów. Informacje na temat liczby zgonów przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa.

Jakość życia

W ramach jakości życia wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch kwestionariuszy: SF-36v2 (ang. *Short Form 36 Health Survey Questionnaire*) i kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*).

W grupie SEM 0,5 mg **zaobserwowano IS większą poprawę** w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 0,5 mg – poprawa o 4,6 pkt. vs GLA – poprawa o 3,7 pkt; $p=0,0254$).

W przypadku oceny za pomocą SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla analizowanych domen.

W grupie SEM 1 mg **zaobserwowano IS większą poprawę** w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 1 mg – poprawa o 5,6 pkt. vs GLA – poprawa o 3,7 pkt; $p=0,0005$).

W przypadku oceny za pomocą SF-36v2 w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA **zaobserwowano IS poprawę** w dwóch domenach: rola ograniczeń emocjonalnych i ogólne zdrowie.

Uwaga analityków Agencji odnośnie oceniania jakości życia pacjentów z cukrzycą za pomocą kwestionariusza DTSQ znajduje się w komentarzu do analizy klinicznej (rozdz. 4.3).

Powyższe wyniki w analizie wnioskodawcy zostały przedstawione w postaci wykresów (strony 53-54 oraz 62-63 AKL wnioskodawcy).

Kontrola glikemii

✓ SEM 0,5 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- większej redukcji poziomu HbA1c w porównaniu do GLA MD=-0,38 pp [-0,52; -0,24], $p<0,0001$
- odsetka chorych osiagających poziom HbA1c <7% OR=2,39 [1,73; 3,28], $p<0,0001$
- odsetka chorych osiagających poziom HbA1c ≤6% OR=3,02 [2,11; 4,33], $p<0,0001$
- odsetka chorych osiagających poziom HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze OR=5,39 [3,72; 7,81], $p<0,0001$
- redukcji skoków glikemii po posiłku MD=-0,39 [-0,65; -0,13], $p=0,0029$

Brak IS różnic między terapiami w odniesieniu do:

- stężenia glukozy na czczo w osoczu (FPG): MD=0,08 mmol/L [-0,24; 0,40], p=0,6243
- własnego pomiaru glukozy w osoczu (SMPG): MD=-0,04 mmol/L [-0,30; 0,23], p=0,7816

✓ SEM 1 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji HbA1c: MD=-0,81 pp [-0,96; -0,67], p<0,0001
- odsetka pacjentów osiągających HbA1c <7%: OR=5,78 [4,08; 8,19], p<0,0001
- odsetka pacjentów z HbA1c ≤ 6%: OR=6,86 [4,76; 9,89], p<0,0001
- odsetka pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=12,8 [8,73; 19,02], p<0,0001
- redukcji stężenia glukozy na czczo w osoczu (FPG): MD -0,61 mmol/L [-0,93; -0,29], p=0,0002
- redukcji wyniku dla własnego pomiaru glukozy w osoczu (SMPG): MD=-0,57 mmol/L [-0,83; -0,31], p<0,0001
- redukcji skoków glikemii po posiłku: MD=-0,65 [-0,91; -0,39], p<0,0001

Kontrola masy ciała

✓ SEM 0,5 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji masy ciała MD=-4,62 kg [-5,27; -3,96], p<0,0001
- redukcji wskaźnika BMI MD=-1,66 kg/m² [-1,89; -1,43], p<0,0001
- redukcji obwodu w talii MD=-3,42 cm [-4,24; -2,59], p<0,0001
- odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o ≥ 5% OR=13,37 [7,71; 23,20], p<0,0001
- odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o ≥ 10% OR=6,36 [2,42; 16,69], p=0,0002

✓ SEM 1 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji masy ciała: MD=-6,33 kg [-6,99; -5,67], p<0,0001
- redukcji wskaźnika BMI: MD=-2,27 kg/m² [-2,51; -2,04], p<0,0001
- redukcji obwodu w talii: MD=-4,76 cm [-5,59; -3,93], p<0,0001
- odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%: OR=23,94 [13,80; 41,50], p<0,0001
- odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%: OR=14,51 [5,70; 36,92], p<0,0001

Ciśnienie krwi i markery ryzyka sercowo-naczyniowego

✓ SEM 0,5 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji skurczowego ciśnienia krwi, MD=-2,97 mmHg [-4,92; -1,03], p=0,0028
- redukcji markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA:
 - CRP o wysokiej czułości: ETR⁴=0,77 [0,67; 0,88], p=0,0001
 - inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,90 [0,82; 0,99], p=0,0351

Brak IS różnic między terapiami w odniesieniu do:

- zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi: MD=0,06 [-1,12; 1,24], p=0,9183

Punkty końcowe **na niekorzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine:

⁴ ETR – oszacowany wskaźnik leczenia (ang. *estimated treatment ratio*) – stosunek wyniku dla semaglutynu do wyniku dla insuliny glargine

- częstości rytmu serca⁵ MD=2,36/ min [1,07; 3,65], p=0,0004

✓ SEM 1 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji skurczowego ciśnienia krwi: MD=-3,50 mmHg [-5,46; -1,54], p=0,0005
- redukcji markerów ryzyka sercowo-naczyniowego
 - CRP o wysokiej czułości: ETR=0,64 [0,56; 0,74], p<0,0001
 - inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,85 [0,78; 0,94], p=0,001

Brak IS różnic między terapiami w odniesieniu do:

- zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi: MD=0,45 [-0,74; 1,64], p=0,4545

Uzyskano wyniki **na niekorzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- częstości rytmu serca: MD=3,19 min [1,88; 4,50], p<0,0001

Gospodarka lipidowa

✓ SEM 0,5 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji poziomu cholesterolu całkowitego: ETR=0,96 [0,94; 0,99], p=0,0038
- redukcji poziomu cholesterolu LDL: ETR=0,94 [0,90; 0,98], p=0,0053

Brak IS różnic między terapiami w odniesieniu do:

- zmian poziomu cholesterolu HDL: ETR=1,00 [0,98; 1,02], p=0,8331
- redukcji poziomu cholesterolu VLDL: ETR=0,96 [0,90; 1,01], p=0,1107
- redukcji poziomu trójglicerydów: ETR=0,96 [0,90; 1,02], p=0,1581
- redukcji poziomu wolnych kwasów tłuszczowych: ETR=0,98 [0,92; 1,04], p=0,5487

✓ SEM 1 mg vs GLA

Uzyskano wyniki **na korzyść semaglutynu** w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji poziomu cholesterolu całkowitego: ETR=0,96 [0,94; 0,99], p=0,0032
- redukcji poziomu cholesterolu LDL: ETR=0,93 [0,90; 0,97], p=0,0015
- wzrostu poziomu cholesterolu HDL: ETR=1,02 [1,00; 1,05], p=0,0292
- redukcji poziomu cholesterolu VLDL: ETR=0,94 [0,89; 0,99], p=0,0324
- redukcji poziomu trójglicerydy: ETR=0,94 [0,88; 0,99], p=0,0295

Brak IS różnic między terapiami w odniesieniu do:

- redukcji poziomu wolnych kwasów tłuszczowych: ETR=0,98 [0,92; 1,04], p=0,5210

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.

⁵ zgodnie z wynikami badania ELIXA i LEADER, w którym analizowane były inne leki z grupy analogów GLP-1, wzrost częstości rytmu serca nie powoduje wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednakże, wyraźny wzrost częstości rytmu serca może być związany z niekorzystnymi wynikami klinicznymi u osób z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca.

Tabela 14. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4 – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)			Zmiana, średnia [95%CI]			SEM 0,5 mg vs GLA		SEM 1 mg vs GLA	
	SEM 0,5 mg N=362	SEM 1 mg N=360	GLA N=360	SEM 0,5 mg N=362	SEM 1 mg N=360	GLA N=360	MD [95%CI]	p	MD [95%CI]	p
KONTROLA GLIKEMII										
HbA1c, %	8,1 (0,8)	8,3 (0,9)	8,1 (0,9)	-1,21 [-1,31; -1,10]	-1,64 [-1,74; -1,54]	-0,83 [-0,93; -0,73]	-0,38 [-0,52; -0,24]	<0,0001	-0,81 [-0,96; -0,67]	<0,0001
HbA1c, mmol/mol	65,4 (9,3)	66,6 (10,3)	65,4 (9,6)	-13,22 [-14,32; -12,08]	-17,93 [-19,06; -16,79]	-9,06 [-10,14; -7,97]	-4,16 [-5,72; -2,60]	<0,001	-8,87 [-10,45; -7,30]	<0,0001
FPG, mmol/L	Bd	Bd	Bd	-2,04 [2,28; -1,82]	-2,73 [-2,96; -2,50]	-2,12 [-2,34; -1,90]	0,08 [-0,24; 0,40]	0,6243	-0,61 [-0,93; -0,29]	0,0002
SMPG, mmol/L	Bd	Bd	Bd	-2,40 [-2,61; -2,23]	-2,94 [-3,12; -2,75]	-2,37 [-2,55; -2,18]	-0,04 [-0,30; 0,23]	0,7816	-0,57 [-0,83; -0,31]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku	Bd	Bd	Bd	-0,59 [-0,87; -0,41]	-0,85 [-1,04; -0,66]	-0,20 [-0,38; -0,02]	-0,39 [-0,65; -0,13]	0,0029	-0,65 [-0,91; -0,39]	<0,0001
MASA CIAŁA										
Masa ciała, kg	93,7 (21,4)	94,0 (22,5)	92,6 (21,5)	-3,47 [-3,93; -3,00]	-5,17 [-5,66; -4,71]	1,15 [0,70; 1,61]	-4,62 [-5,27; -3,96]	<0,0001	-6,33 [-6,99; -5,67]	<0,0001
BMI, kg/m ²	33,1 (6,5)	33,0 (6,5)	33,0 (6,5)	1,15 [0,70; 1,61]	-1,85 [-2,02; -1,69]	0,42 [0,26; 0,59]	-1,66 [-1,89; -1,43]	<0,0001	-2,27 [-2,51; -2,04]	<0,0001
Obwód w talii, cm	Bd	Bd	Bd	-3,20 [-3,79; -2,61]	-4,54 [-5,16; -3,96]	0,22 [-0,35; 0,79]	-3,42 [-4,24; -2,59]	<0,0001	-4,76 [-5,59; -3,93]	<0,0001
CIŚNIENIE KRWI I CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA										
DBP, mmHg	Bd	Bd	Bd	-1,38 [-2,22; -0,52]	-0,97 [-1,85; -0,12]	-1,44 [-2,26; -0,63]	0,06 [-1,12; 1,24]	0,9183	0,45 [-0,74; 1,64]	0,4545
SBP, mmHg	Bd	Bd	Bd	-4,65 [-6,01; -3,20]	-5,17 [-6,62; -3,76]	-1,68 [-3,02; -0,33]	-2,97 [-4,92; -1,03]	0,0028	-3,50 [-5,46; -1,54]	0,0005
Częstość rytmu serca, min	Bd	Bd	Bd	2,32 [1,38; 3,24]	3,14 [2,20; 4,09]	-0,05 [-0,95; 0,85]	2,36 [1,07; 3,65]	0,0004	3,19 [1,88; 4,50]	<0,0001
MARKERY RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO										
CRP o wysokiej czułości, mg/L	Bd	Bd	Bd	0,74 [0,04]*	0,62 [0,03]*	0,96 [0,04]*	0,77 [0,67; 0,88] [#]	0,0001	0,64 [0,56; 0,74] [#]	<0,0001
Inhibitor aktywatora plazminogenu-	Bd	Bd	Bd	0,79 [0,03]*	0,75 [0,03]*	0,87 [0,03]*	0,90 [0,82; 0,99] [#]	0,0351	0,85 [0,78; 0,94] [#]	0,001

Punkt końcowy	Wartość początkowa (SD)			Zmiana, średnia [95%CI]			SEM 0,5 mg vs GLA		SEM 1 mg vs GLA	
	SEM 0,5 mg N=362	SEM 1 mg N=360	GLA N=360	SEM 0,5 mg N=362	SEM 1 mg N=360	GLA N=360	MD [95%CI]	p	MD [95%CI]	p
1, mg/l										
GOSPODARKA LIPIDOWA										
TC, mmol/L	Bd	Bd	Bd	0,95 [0,01]*	0,95 [0,01]*	0,99 [0,01]*	0,96 [0,94; 0,99] [#]	0,0038	0,96 [0,94; 0,99] [#]	0,0032
LDL, mmol/L	Bd	Bd	Bd	0,96 [0,01]*	0,95 [0,01]*	1,02 [0,01]*	0,94 [0,90; 0,98] [#]	0,0053	0,93 [0,90; 0,97] [#]	0,0015
HDL, mmol/L	Bd	Bd	Bd	0,98 [0,01]*	1,00 [0,01]*	0,98 [0,01]*	1,00 [0,98; 1,02] [#]	0,8331	1,02 [1,00; 1,05] [#]	0,0292
VLDL, mmol/L	Bd	Bd	Bd	0,89 [0,02]*	0,88 [0,02]*	0,93 [0,02]*	0,96 [0,90; 1,01] [#]	0,1107	0,94 [0,89; 0,99] [#]	0,0324
TG, mmol/L	Bd	Bd	Bd	0,89 [0,02]*	0,87 [0,02]*	0,93 [0,02]*	0,96 [0,90; 1,02] [#]	0,1581	0,94 [0,88; 0,99] [#]	0,0295
Wolne kwasy tłuszczowe, mmol/L	Bd	Bd	Bd	0,91 [0,02]*	0,91 [0,02]*	0,93 [0,02]*	0,98 [0,92; 1,04] [#]	0,5487	0,98 [0,92; 1,04] [#]	0,5210

*Podane wartości to średnia geometryczna wraz z błędem standardowym[SE], średnia geometryczna to stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej

**Wyniki dla subpopulacji chorych, u których analizowane interwencje były stosowane w skojarzeniu z MET + SUL – analiza *post-hoc*

[#]Podano wartości ETR [95%CI] – oszacowany wskaźnik leczenia (ang. *estimated treatment ratio*);

SEM – semaglutyd; GLA – insulina glargine; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); bd – brak danych; BMI – indeks masy ciała (ang. *Body Mass Index*), FPG – stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. *fasting plasma glucose*); SMPG – własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *Self Monitorig of Plasma Glucose*), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*), TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*), LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*), VLDL – lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *very low density lipoprotein*), DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*), SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*) CRP – białko C reaktywne (ang. *C reactive protein*);

Tabela 15. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4 – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	SEM 0,5 mg n (%) N=362	SEM 1 mg n (%) N=360	GLA n (%) N=360	SEM 0,5 mg vs GLA		NNT [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA		NNT [95%CI]
				OR* [95%CI]	p		OR* [95%CI]	p	
ODSETEK PACJENTÓW Z HbA1c ≤ 7 %, HbA1c ≤ 6,5 %									
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 7%	208 (57%)	264 (73%)	137 (38%)	2,39 [1,73; 3,28]	<0,0001	6 [4; 9]	5,78 [4,08; 8,19]	<0,0001	3 [3; 4]
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 6%	135 (37%)	195 (54%)	63 (18%)	3,02 [2,11; 4,33]	<0,0001	6 [4; 8]	6,86 [4,76; 9,89]	<0,0001	3 [3; 4]
Odsetek pacjentów z	169 (47%)	231 (64%)	56 (16%)	5,39 [3,72; 7,81]	<0,0001	4 [3; 5]	12,88 [8,73; 19,02]	<0,0001	3 [2; 3]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa stosowania leku Ozempic dokonano w oparciu o publikacje badanie SUSTAIN 4.

Zgony

Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano cztery zgony, w grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonów, a w grupie GLU odnotowano dwa zgony. Należy zwrócić uwagę, że trzy zgony w grupie semaglutynu oraz dwa zgony w grupie GLU wystąpiły z powodów sercowo-naczyniowych, a jeden zgon w grupie semaglutynu wystąpił z powodu raka trzustki, ocenionego jako prawdopodobnie związanego z badanym lekiem. OR dla SEM 0,5 MG vs GLA: 2,00 [0,36; 10,99] p=0,425, OR dla SEM 1 mg vs GLA 0,20 [0,01; 4,16], p=0,298.

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg niż w grupie GLA (OR 2,82 [1,34; 5,92], p <0,006). W przypadku semaglutynu 1 mg nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu z GLA (OR 2,06 [0,95; 4,46] p<0,067).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie

Istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg oraz SEM 1 mg występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie w porównaniu z GLA (OR dla SEM 0,5 mg vs GLA: 5,20 [95% CI: 1,76; 15,38] p=0,003, OR dla SEM 1 mg vs GLA 7,22 [2,50; 20,84]. p=0,0003).

Pozostałe zdarzenia niepożądane

✓ SEM 0,5 mg vs GLA

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych **IS na niekorzyść** semaglutynu w odniesieniu do:

- łagodnych zdarzeń niepożądanych łącznie OR=1,36 [1,01; 1,82], p=0,04;
- żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia OR= 23,59 [1,38; 401,82], p=0,03
- odsetka pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie OR=3,96 [2,77; 5,67], p<0,00001
- odsetka pacjentów, u których występowały średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane OR=2,54 [1,36; 4,73] p=0,003
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane OR=4,12 [2,82; 6,03] p<0,00001
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły:
 - nudności OR=7,21 [3,93; 13,25], p<0,00001
 - biegunka OR=4,19 [2,36; 7,43], p<0,00001
 - podwyższona lipaza OR=2,54 [1,36; 4,73], p=0,003
 - obniżony apetyt OR=26,63 [3,59; 197,63], p=0,001
 - wymioty OR=2,25 [1,09; 4,67], p=0,03
 - niestrawność OR=6,14 [1,36; 27,62], p=0,02

Brak IS różnic między terapiami odnotowano w odniesieniu do:

- zdarzeń niepożądanych łącznie OR=1,23 [0,90; 1,69], p=0,186
- poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie OR=1,23 [0,65; 2,33], p=0,528
- średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie OR=1,05 [0,76; 1,44], p=0,780
- odsetka pacjentów, u których zaobserwowano:
 - zapalenie nosogardła OR=1,02 [0,65; 1,59], p=0,932

- o ból głowy OR=0,94 [0,49; 1,80], p=0,855
- o ból pleców OR=1,58 [0,61; 4,12], p=0,35
- o chorobę refluksową OR=1,33 [0,30; 5,98], p=0,71

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych **IS na korzyść semaglutynu** w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA: OR=0,40 [0,19; 0,84], p=0,02
- odsetka pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia: OR=0,39 [0,21; 0,72], p=0,002
- odsetka pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik i u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem we krwi hipoglikemia OR=0,41 [0,22; 0,78], p=0,006

✓ SEM 1 mg vs GLA

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych **IS na niekorzyść semaglutynu** w odniesieniu do:

- częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie OR=1,46 [1,06; 2,01], p=0,02
- częstości występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych OR=1,53 [1,14; 2,06], p=0,005
- częstości zdarzeń żołądkowo-jelitowych powodujących przerwanie leczenia łącznie OR=41,17 [2,48; 684,52], p=0,01
- odsetka pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie OR=4,33 [3,03; 6,19], p<0,00001
- odsetka pacjentów, u których występowały średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=3,80 [2,09; 6,89], p<0,0001
- odsetka pacjentów, u których łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=4,41 [3,02; 6,45], p<0,00001
- odsetka pacjentów, u których zaobserwowano:
 - o nudności OR=7,63 [4,16; 13,99], p<0,00001
 - o biegunka OR=5,10 [2,90; 8,98], p<0,00001
 - o podwyższona lipaza OR=2,79 [1,51; 5,17], p=0,001
 - o obniżony apetyt OR=37,44 [5,10; 275,07], p=0,0004
 - o wymioty OR=2,68 [1,31; 5,46], p=0,007
 - o ból głowy OR=2,13 [1,22; 3,71], p=0,008
 - o niestrawność OR=12,79 [3,00; 54,52], p=0,0006
- odsetka chorych, u których zaobserwowano
 - o ból pleców OR= 2,65 [1,09; 6,43], p=0,031
 - o chorobę refluksową OR=6,63 [1,94; 22,61], p=0,003

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych **IS na korzyść semaglutynu** w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia OR=0,50 [0,28; 0,87], p=0,02
- odsetka pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik i u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia OR=0,45 [0,24; 0,82], p=0,01

Brak IS różnic między terapiami odnotowano w odniesieniu do:

- częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie OR=0,94 [0,48; 1,86], p=0,862
- częstości występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych OR=1,08 [0,79; 1,49], p=0,625
- odsetka pacjentów, u których zaobserwowano:

- zapalenie nosogardzieli OR=1,38 [0,90; 2,10], p=0,066

Ponadto, zaobserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia enzymów trzustkowych w grupie SEM 0,5 mg oraz SEM 1 mg w porównaniu do GLA, jednak nie przedstawiono wyników dla tego parametru w postaci tabelarycznej. Wykresy obrazujące średnie stężenie amylazy i lipazy w analizowanych grupach dostępne są na stronach 82-83 oraz 104-105 AKL wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego wystąpiły w grupach semaglutynu u mniej niż 1% pacjentów i różnica w porównaniu do GLA nie była istotna statystycznie, w związku z tym pominięto je w niniejszej analizie. Szczegółowe informacje odnośnie częstości ich wystąpienia dostępne są w tabeli 37 AKL wnioskodawcy (str. 64-67).

Z wyjątkiem zgonów, w poniższej tabeli uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Wszystkie analizowane w badaniu SUSTAIN 4 zdarzenia niepożądane opisano w rozdziale 6 str. 64-111 AKL wnioskodawcy

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4 - zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	SEM 0,5 mg n (%) N=362	SEM 1 mg n (%) N=360	GLA n (%) N=360	SEM 0,5 mg vs GLA		NNH [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA		NNH [95%CI]
				OR/RD [95%CI]	P		OR/RD [95%CI]	p	
Zgony	4 (1%)	0	2 (1%)	OR 2,00 [0,36; 10,99] RD 0,01 [-0,01; 0,02]	0,425* 0,416*	NA	OR 0,20 [0,01; 4,16] RD -0,01 [-0,01; 0,00]	0,298* 0,245*	NA
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	27 (7%)	20 (6%)	10 (3%)	OR 2,82 [1,34; 5,92] RD 0,05 [0,01; 0,08]	0,006 0,004	21 [12;67]	OR 2,06 [0,95; 4,46] RD 0,03 [-0,00; 0,06]	0,067 0,067	NA
Zdarzenia niepożądane łącznie	253 (70%)	264 (73%)	235 (65%)	OR 1,23 [0,90; 1,69] RD 0,05 [-0,02; 0,11]	0,186* 0,185*	NA	OR 1,46 [1,06; 2,01] RD 0,08 [0,01; 0,15]	0,02 0,02	12 [6;74]
Poważne zdarzenia niepożądane	22 (6%)	17 (5%)	18 (5%)	OR 1,23 [0,65; 2,33] RD 0,01 [0,02; 0,04]	0,528* 0,527*	NA	OR 0,94 [0,48; 1,86] RD -0,00 [-0,03; 0,03]	0,862* 0,862*	NA
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane	108 (30%)	110 (31%)	104 (29%)	OR 1,05 [0,76; 1,44] RD 0,01 [-0,06; 0,08]	0,78* 0,78*	NA	OR 1,08 [0,79; 1,49] RD 0,02 [-0,05; 0,08]	0,625* 0,625*	NA
Łagodne zdarzenia niepożądane	221 (61%)	230 (64%)	193 (54%)	OR 1,36 [1,01; 1,82] RD 0,07 [0,00; 0,15]	0,04 0,04	13 [6; 411]	OR 1,53 [1,14; 2,06] RD 0,10 [0,03; 0,17]	0,005 0,005	9 [5; 32]
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE POWODUJĄCE PRZERWANIE LECZENIA									
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	20 (6%)	27 (8%)	4 (1%)	OR 5,20 [1,76; 15,38] RD 0,04 [0,02; 0,07]	0,003 0,0008	22 [14;54]	OR 7,22 [2,50; 20,84] RD 0,06 [0,03; 0,09]	0,0003 <0,0001	15 [10; 28]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	11 (3%)	19 (5%)	0	OR 23,59 [1,38; 401,82] RD 0,03 [0,01; 0,05]	0,03 0,001	32 [20; 83]	OR 41,17 [2,48; 684; 52] RD 0,05 [0,03; 0,08]	0,01 <0,0001	18 [13; 34]
HIPOGLIKEMIA									
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy hipoglikemia	16 (4%)	20 (6%)	38 (11%)	OR 0,39 [0,21; 0,72] RD -0,06 [-0,10; -0,02]	0,002 0,002	16 [10; 43]	OR 0,50 [0,28; 0,87] RD -0,05 [-0,09; -0,01]	0,02 0,01	20 [11;96]

Punkt końcowy	SEM 0,5 mg n (%) N=362	SEM 1 mg n (%) N=360	GLA n (%) N=360	SEM 0,5 mg vs GLA		NNH [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA		NNH [95%CI]
				OR/RD [95%CI]	P		OR/RD [95%CI]	p	
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonylomocznik	15 (8%)	16 (9%)	34 (18%)	OR 0,41 [0,22; 0,78]	0,006	18 [11; 60]	OR 0,45 [0,24; 0,82]	0,01	20 [11; 76]
				RD -0,05 [-0,09; -0,02]	0,004		RD -0,05 [-0,09; -0,01]	0,008	
ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE									
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	149 (41%)	156 (43%)	54 (15%)	OR 3,96 [2,77; 5,67]	<0,00001	3 [3; 5]	OR 4,33 [3,03; 6,19]	<0,00001	3 [2; 4]
				RD 0,26 [0,20; 0,32]	<0,00001		RD 0,28 [0,22; 0,35]	<0,00001	
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	36 (10%)	51 (14%)	15 (4%)	OR 2,54 [1,36; 4,73]	0,003	17 [10; 48]	OR 3,80 [2,09; 6,89]	<0,0001	10 [7; 17]
				RD 0,06 [0,02; 0,09]	0,002		RD 0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	132 (36%)	137 (38%)	44 (12%)	OR 4,12 [2,82; 6,03]	<0,00001	4 [3; 5]	OR 4,41 [3,02; 6,45]	<0,00001	3 [3; 5]
				RD 0,24 [0,18; 0,30]	<0,00001		RD 0,26 [0,20; 0,32]	<0,00001	
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE U > 5 % PACJENTÓW									
Nudności	77 (21%)	80 (22%)	13 (4%)	OR 7,21 [3,93; 13,25]	<0,00001	5 [4; 7]	OR 7,63 [4,16; 13,99]	<0,00001	5 [4; 7]
				RD 0,18 [0,13; 0,22]	<0,00001		RD 0,19 [0,14; 0,23]	<0,00001	
Biegunka	59 (16%)	69 (19%)	16 (4%)	OR 4,19 [2,36; 7,43]	<0,00001	8 [6; 13]	OR 5,10 [2,90; 8,98]	<0,00001	6 [5; 9]
				RD 0,12 [0,07; 0,16]	<0,00001		RD 0,15 [0,10; 0,19]	<0,00001	
Zapalenie nosogardzieli	45 (12%)	29 (8%)	44 (12%)	OR 1,02 [0,65; 1,59]	0,932*	NA	OR 1,38 [0,90; 2,10]	NS	NA
				RD 0,00 [-0,00; 0,05]	0,932*		RD 0,04 [-0,01; 0,09]	NS	
Podwyższona lipaza	36 (10%)	30 (8%)	15 (4%)	OR 2,54 [1,36; 4,73]	0,003	17 [10; 48]	OR 2,79 [1,51; 5,17]	0,001	15 [9; 35]
				RD 0,06 [0,02; 0,09]	0,002		RD 0,07 [0,03; 0,10]	0,0006	
Obniżony apetyt	25 (7%)	23 (6%)	1 (<1%)	OR 26,63 [3,59; 197; 63]	0,001	15 [10; 25]	OR 37,44 [5,10; 275,07]	0,0004	10 [8; 16]
				RD 0,07 [0,04; 0,09]	<0,00001		RD 0,09 [0,06; 0,12]	<0,00001	
Wymioty	24 (7%)	37 (10%)	11 (3%)	OR 2,25 [1,09; 4,67]	0,03	27 [14; 219]	OR 2,68 [1,31; 5,46]	0,007	21 [12; 69]

Punkt końcowy	SEM 0,5 mg n (%) N=362	SEM 1 mg n (%) N=360	GLA n (%) N=360	SEM 0,5 mg vs GLA		NNH [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA		NNH [95%CI]
				OR/RD [95%CI]	P		OR/RD [95%CI]	p	
				RD 0,04 [0,00; 0,07]	0,02		RD 0,05 [0,01; 0,08]	0,005	
Ból głowy	19 (5%)	23 (6%)	20 (6%)	OR 0,94 [0,49; 1,80]	0,855*	NA	OR 2,13 [1,22; 3,71]	0,008	18 [10; 65]
				RD-0,00 [-0,04; 0,03]	0,855*		RD 0,06 [0,02; 0,10]	0,007	
Niestrawność	12 (3%)	24 (7%)	2 (1%)	OR 6,14 [1,36; 27,62]	0,02	36 [21;131]	OR 12,79 [3,00; 54,52]	0,0006	16 [11;29]
				RD 0,03 [0,01; 0,05]	0,007		RD 0,06 [0,03; 0,09]	<0,00001	
Ból pleców	11 (3%)	18 (5%)	7 (2%)	OR 1,58 [0,61; 4,12]	0,35*	NA	OR 2,65 [1,09; 6,43]*	0,031*	33 [18; 257]*
				RD 0,01 [-0,01; 0,03]	0,345*		RD 0,03 [0; 0,06]*	0,025*	
Infekcje górnego układu oddechowego	10 (3%)	14 (4%)	24 (7%)	OR 0,40 [0,19; 0,84]	0,02	25 [14; 121]	OR 0,40 [0,19; 0,85]	0,02	25 [14; 124]
				RD -0,04 [-0,07; -0,01]	0,01		RD -0,04 [-0,07; -0,01]	0,01	
Choroba refluksowa	4 (1%)	19 (5%)	3 (1%)	OR 1,33 [0,30; 5,98]	0,71*	NS	OR 6,63 [1,94;22,61]*	0,003*	23 [15; 52]*
				RD 0,00 [-0,01; 0,02]	0,709*		RD 0,04 [0,02; 0,07]*	<0,001*	

*obliczenia własne analityków Agencji

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

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

Informacje na podstawie ChPL Ozempic

W ChPL Ozempic jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$) wskazano hipoglikemię podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika, nudności oraz biegunkę, natomiast jako częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymieniono: hipoglikemię podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej, wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, zaparcie, dyspepsja, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, odbijanie się, nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych, kamica żółciowa, zmęczenie, zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, zmniejszenie masy ciała.

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u osób stosujących semaglutyd może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko semaglutydowi. Odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutydowi w dowolnym czasie po zakończeniu badań był mały (1–2%); na końcu badania u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutydowi ani przeciwciała przeciwko semaglutydowi z neutralizującym wpływem na endogenny GLP-1.

Środki ostrożności

Semaglutyd nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Semaglutyd nie jest zamiennikiem insuliny.

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA, dlatego nie zaleca się stosowania semaglutydowi w tej grupie pacjentów.

Wpływ na nerki

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy mieć na uwadze, że stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z działaniami niepożądanymi takimi jak nudności, wymioty i biegunka, mogącymi spowodować odwodnienie, które może być przyczyną pogorszenia czynności nerek.

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutydowi; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutydem nie powinno być wznowiane.

Hipoglikemia

U pacjentów leczonych semaglutydem w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny przy rozpoczynaniu leczenia semaglutydem.

Retinopatia cukrzycowa

Podczas stosowania semaglutydowi u pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną należy zachować ostrożność. Takich pacjentów należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Baza WHO

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

Tabela 18. Podejrzewane działania niepożądane semaglutynu wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 19.04.2019)

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	194
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	72
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	58
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	52
Zaburzenia układu nerwowego	47
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	40
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	21
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	15
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12
Choroby oczu	14
Zaburzenia serca	10
Choroby nerek i układu moczowego	9
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7
Zaburzenia psychiatryczne	6
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zakażenia i zarażenia	5
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	5
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zaburzenia naczyniowe	2
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	1
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Problemy z produktem	1

źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 19.04.2019 r.)

Baza ADRR

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeszukania zgłoszeń dot. reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ozempic w bazie ADRR. W dniu 19.04.2019 r. analitycy Agencji dokonali własnego wyszukiwania. W bazie ADRR liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 661. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądkowo-jelitowych (196), nieprawidłowych wyników badań (64) i zaburzeń metabolizmu i odżywiania (62).

Tabela 19 Reakcje niepożądane semaglutynu wg ADRR (aktualne na dzień 19.04.2019)

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	196
Nieprawidłowe wyniki badań	64
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	62
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	54

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	49
Zaburzenia układu nerwowego	38
Zaburzenia nerek i układu moczowego	27
Zaburzenia oka	26
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19
Zaburzenia serca	18
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	16
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	15
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	13
Zaburzenia wątroby	12
Zaburzenia psychiczne	12
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	9
Choroby nowotworowe	7
Zaburzenia naczyniowe	7
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Zaburzenia ucha i błędnika	3
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2
Problemy związane z produktem	2
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Sytuacje społeczne	0
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Łącznie	661

źródło: <http://www.adrreports.eu> (data dostępu: 19.04.2019 r.)

EMA

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

Dodatkowo, na spotkaniu PRAC, które odbyło się w dniach 14-17 stycznia 2019 roku przedstawiono informację, iż 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.

FDA

A 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).

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania semaglutynu.

4.3. Komentarz Agencji

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto na jednym, wysokiej jakości, randomizowanym badaniu klinicznym SUSTAIN 4, dotyczącym porównania semaglutynu z insuliną glargine. Należy podkreślić, iż głównym komparatorem i technologią, która w rzeczywistej praktyce klinicznej będzie zastępowana w pierwszej kolejności przez semaglutynę będzie insulina NPH. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono jednak badań,

w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu vs insulina NPH, w związku z czym przedstawiono wyniki porównania stosowania semaglutynu i insuliny glargine. Wnioskodawca na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. przyjął bowiem założenie o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH, wskazując jednocześnie, iż porównanie pośrednie semaglutynu i insuliny NPH nie podniesie wiarygodności analizy. Wprawdzie takie podejście zaprezentowano również w innych analizach dotyczących agonistów receptora GLP-1 (dulaglutynu i liraglutynu), niemniej należy zauważyć, iż wpływa ono na ograniczenie wnioskowania o skuteczności semaglutynu względem insuliny NPH.

Wyniki badania wskazują na wyższą skuteczność semaglutynu w porównaniu z insuliną glargine w zakresie m.in. redukcji poziomu HbA1c i masy ciała. Natomiast w zakresie zdarzeń niepożądanych semaglutyn wiąże się z mniejszą liczbą hipoglikemii, jednak jego stosowanie w badaniu wiązało się z wieloma zdarzeniami niepożądanymi, przede wszystkim dotyczącymi układu pokarmowego.

Należy zauważyć, iż wnioskowanie na podstawie badania SUSTAIN 4 wiąże się z dodatkowymi ograniczeniami. Przede wszystkim badanie to nie zostało przeprowadzone w tak specyficznej populacji jak wskazana we wniosku (kryterium rozpoczęcia terapii lekiem Ozempic stanowi brak wyrównania glikemii, otyłość BMI (≥ 35 kg/m²) i stwierdzone wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe). Populacja w badaniu włączonym do analizy charakteryzowała się natomiast niższym średnim BMI (ok. 33 kg/m²) i jednocześnie nie ma możliwości określenia ryzyka sercowo-naczyniowego, które występowało wśród pacjentów włączonych do próby.

Ponadto, punkty końcowe w zakresie skuteczności analizowane w badaniu w większości stanowiły surogaty istotnych klinicznie punktów końcowych. Jednakże w przypadku analizowanego poziomu HbA1c, wykazano bezpośrednią zależność między kontrolą glikemii na podstawie HbA1c a ryzykiem wystąpienia powikłań makro- i mikronaczyniowych wskazującą, że im skuteczniejsza kontrola glikemii, tym mniejsze zagrożenie tymi powikłaniami⁶. W badaniu stosowanie semaglutynu wiązało się z wyższą redukcją HbA1c w porównaniu z insuliną glargine. W przypadku semaglutynu w dawce 0,5 mg różnica średnich wynosiła -0,38, 95%CI (-0,52; 0,24), natomiast w przypadku dawki 1 mg różnica wyniosła -0,81, 95%CI (-0,96; -0,67). Należy przy tym zauważyć, iż pacjenci stosujący insulinę glargine w badaniu mieli możliwość dostosowania jej dawki na podstawie poziomu glukozy na czczo, jednak mogli przyjmować lek tylko raz dziennie.

Wnioskodawca wskazuje na poprawę jakości życia pacjentów wykazaną w kwestionariuszu DTSQ. Skala DTSQ jest narzędziem do oceny satysfakcji z terapii pacjentów z cukrzycą, należy jednak podkreślić, iż pomimo możliwego wpływu satysfakcji z terapii na jakość życia (możliwość postrzegania satysfakcji z terapii jako jednego z aspektów jakości życia) skala DTSQ sama w sobie nie ocenia jakości życia chorych. Na jakość życia pacjentów z cukrzycą wpływa bowiem wiele aspektów związanych z chorobą, które nie są badane kwestionariuszem DTSQ. Należy również zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane z zastosowaniem skali DTSQ, do oceny satysfakcji pacjentów leczonych w różnych ośrodkach, z różnym personelem medycznym i warunkami leczenia mogą nie być porównywalne i należy interpretować je z dużą ostrożnością, ponieważ czynniki te mogą istotnie wpływać na ocenę satysfakcji pacjenta z leczenia.

Skalą oceniającą jakość życia pacjentów z cukrzycą, zastosowaną w badaniu SUSTAIN 4 był kwestionariusz SF-36v2 i dla dawki 0,5 mg semaglutynu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu do terapii insuliną glargine, natomiast w przypadku dawki 1 mg semaglutynu różnicę tę wykazano tylko w dwóch domenach (rola ograniczeń emocjonalnych i ogólne zdrowie).

Należy zauważyć, iż odsetki chorych, których utracono z badania były większe w grupach semaglutynu (14% dla SEM 0,5 mg oraz 16% dla SEM 1 mg), w porównaniu do insuliny glargine (7%), co może mieć związek z istotną statystycznie większą częstością występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, powodujących przerwanie leczenia, u osób stosujących semaglutyn w porównaniu z insuliną. Na częstsze występowanie działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego wskazują również wytyczne kliniczne.

W kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniu stwierdzono istotną statystycznie redukcję poziomu CRP i inhibitora aktywatora plazminogenu-1 w grupie stosujących zarówno semaglutyn w dawce 0,5 mg, jak i 1 mg w porównaniu z insuliną glargine. Ponadto, u pacjentów stosujących semaglutyn niezależnie od dawki zaobserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała, poziomu cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w porównaniu z grupą pacjentów stosująca insulinę glargine. W zakresie ocenianych w badaniu zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. W celu zaprezentowania korzystnego wpływu semaglutynu na ryzyko sercowo-

⁶ Stratton I., Adler A., Neil A., Matthews D., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study; BMJ 2000;321:405–12*

naczyniowe wnioskodawca przytoczył wyniki badania SUSTAIN 6, w którym wnioskowana technologia porównywana była z placebo. W badaniu tym semaglutyd istotnie statystycznie redukował ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy obejmujący: pierwszy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał serca lub udar niezakończony zgonem) (o 26%; HR = 0,74 95%CI (0,58, 0,95)). W przypadku ryzyka zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem również stwierdzono 26% redukcję ryzyka (HR = 0,74 95%CI (0,51, 1,08)). Niezakończony zgonem udar mózgu występował o 39% rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących semaglutyd w porównaniu z placebo (HR = 0,61 95%CI (0,38, 0,99)). Podkreślenia jednak wymaga fakt, iż placebo nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii i przedstawienie powyższych wyników ma jedynie poglądowy charakter. Co więcej w badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją a placebo w zakresie zgonów z dowolnej przyczyny (HR = 1,05 95%CI (0,74, 1,50) oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,98 95%CI (0,65, 1,48)).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przytoczono wyniki 5 przeglądów systematycznych: Andrealis 2018, Li 2018, Shi 2018, Tuchscherer 2018, Witkowski 2018. W przeglądach Andrealis 2018, Li 2018, Shi 2018 i Tuchscherer 2018, w których oceniano m.in. skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu w cukrzycy typu 2 również wykorzystano wyniki badania SUSTAIN 4. Wnioski płynące z przedstawionego przez wnioskodawcę badania są spójne z wnioskami płynącymi z ww. przeglądów.

Biorąc pod uwagę fakt, iż dotychczas oceniane leki z grupy agonistów GLP-1 uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji i w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej będą prawdopodobnie refundowane w ramach tej samej grupy limitowej, mogą one stanowić potencjalne, dodatkowe komparatory w niniejszej analizie. W związku z powyższym na szczególną uwagę zasługuje przegląd Witkowski 2018 (źródło finansowania: Novo Nordisk), który miał na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu względem innych agonistów receptora GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2, niedostatecznie kontrolowanych z zastosowaniem 1-2 leków przeciwcukrzycowych. Wyniki przeprowadzonej w ramach przeglądu metaanalizy sieciowej wskazały, iż podawany raz w tygodniu semaglutyd w dawce 1 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c oraz istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała w porównaniu z innymi preparatami, w tym z grupy analogów GLP-1. Podawany raz w tygodniu semaglutyd w dawce 0,5 mg również wpływał na istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c, natomiast istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała odnotowano dla porównania z dulaglutylem, eksenatydem w dawce 2 mg i liraglutylem w dawce 1,2 mg (najniższe dawki). W zakresie oceny porównawczej bezpieczeństwa terapii w ramach przeglądu istniała jedynie możliwość oceny różnic w częstości przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie pomiędzy semaglutylem bez względu na stosowaną dawkę a innymi lekami z grupy agonistów receptora GLP-1. W metaanalizie Witkowski 2018 przedstawiono również ranking ocenianych leków, z którego wynika, że semaglutyd w dawce 1 mg podawany w terapii skojarzonej z 1 lub 2 lekami przeciwcukrzycowymi jest najbardziej skuteczny ze wszystkich preparatów GLP-1 w zakresie redukcji HbA1c oraz redukcji masy ciała po 6 miesiącach leczenia oraz bardziej skuteczny m.in. od dulaglutylu, eksenatydu i liraglutylu w zakresie redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego.

Należy również nadmienić, iż rekomendacja kliniczna NICE 2017 i rekomendacje Prezesa dotyczące zasadności finansowania agonistów GLP-1 wskazują na konieczność przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia po 6 – 12 miesiącach terapii, w celu podjęcia decyzji o kontynuacji leczenia. Jako zadowalającą odpowiedź metaboliczną w wytycznych NICE zdefiniowano jako redukcję HbA1c o co najmniej 1 punkt procentowy oraz redukcję wyjściowej masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem terapii. Należy zauważyć, iż w badaniu SUSTAIN 4 średnia redukcja poziomu HbA1c była wyższa niż 1 punkt procentowy zarówno dla dawki 0,5 i 1 mg – odpowiednio -1,21 p.p. ; 95% CI (-1,31; -1,10) oraz -1,64 p.p.; 95% CI (-1,74; -1,54). Ponadto poziom HbA1c \leq 7% uzyskało 57% pacjentów stosujących semaglutyd w dawce 0,5 mg i 73% pacjentów stosujących semaglutyd w dawce 1 mg. Ponadto u pacjentów stosujących semaglutyd w dawce 0,5 mg odnotowano ok. 3,7% spadek masy ciała, a u pacjentów przyjmujących wyższą dawkę o 5,5%.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

Należy zaznaczyć, iż w trakcie prac nad analizą weryfikacyjną, Agencja miała utrudniony dostęp do modelu ekonomicznego wnioskodawcy. Hasło i login do konta zostały przekazane Agencji 16 kwietnia tj. po 7 dniach kalendarzowych od uzupełnienia przez wnioskodawcę wymagań minimalnych. Tym samym na weryfikację modelu ekonomicznego pozostało analitykom Agencji 9 dni roboczych. Powyższa sytuacja uniemożliwiła przeprowadzenie szczegółowej i wnikliwej analizy modelu.

W ramach przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej wykorzystano m.in. informacje z analiz dołączonych do wniosków refundacyjnych innych agonistów receptora GLP-1 tj. dulaglutynu (produkt Trulicity) i liraglutynu (produkt Victoza) ocenianych przez Agencję w 2017 r.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd), w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika, z określonym poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c \geq 8%) potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² 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).

Technika analityczna

- analiza kosztów-efektywności (CEA)
- analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Porównywane interwencje:

Interwencja

- Semaglutyd (SEM) w dawce 0,5 i 1 mg, roztwór do wstrzykiwań

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono semaglutynu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą. Dawkę tę stosuje się wyłącznie w początkowym okresie stosowania tj. przez 4 tygodnie.

Komparator

- Insulina izofanowa (NPH) 29,2 IU/d – analiza podstawowa
- Długodziałające analogi insuliny (insulina glargine, insulina detemir) 29,2 IU/d – analiza wrażliwości

Perspektywa

- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Przyjęto 50-letni horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywotniemu. Założono przy tym, że leczenie semaglutynem trwa 3 lata, po czym następuje intensyfikacja leczenia (zastąpienie semaglutynu insulinoterapią w dawce 40 IU/d).

Model

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

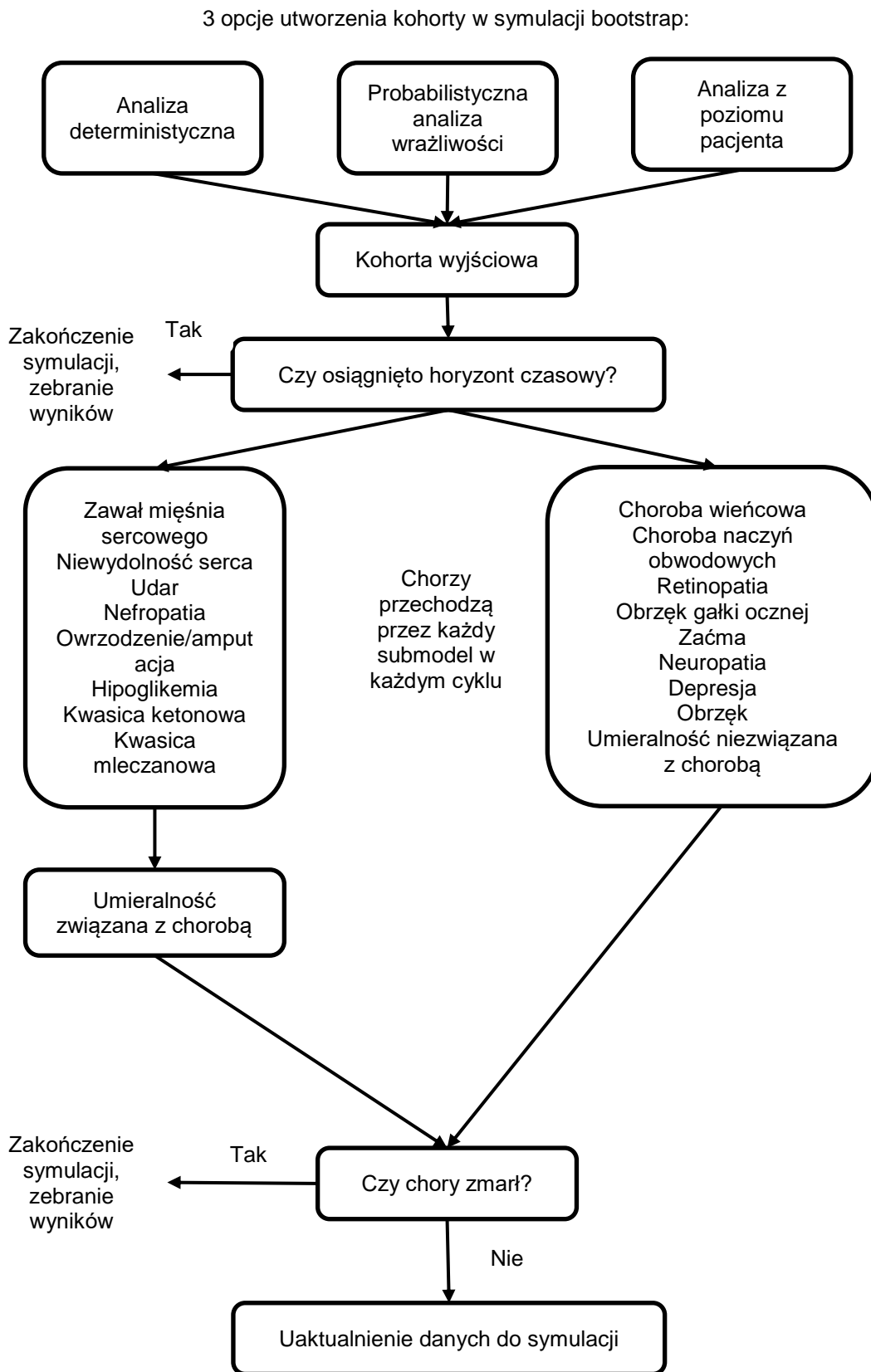
Model w obliczeniach uwzględnia:

- charakterystykę wyjściową kohorty
 - 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 płamki żółtej, zaćmę, zespół stopy cukrzycowej i powikłania neuropatyczne);
- dane ekonomiczne obejmujące koszty bezpośrednie (koszty leczenia powikłań i koszty postępowania w cukrzycy), stopy dyskontowe i dane związane z jakością życia;
- dane kliniczne – informacje dotyczące terapii i jej efektów, zmiany poszczególnych parametrów fizjologicznych
- dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych – dane o ścieżkach terapeutycznych, efektach leczenia i zmianach parametrów fizjologicznych;
- koszty leczenia – baza danych, w której zbierane są koszty stosowania interwencji i komparatorów oraz zintensyfikowanej insulinoterapii;
- inne postępowanie medyczne w leczeniu towarzyszącym cukrzycy obejmuje m.in. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych stosowanych w związku z powikłaniami cukrzycy;
- parametry kliniczne – 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 kilkanaście 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 1 Struktura IMS Diabetes CORE Model (źródło AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację wnioskowaną stanowią osoby dorosłe, chorujące na cukrzycę insulinoniezależną (typu 2), po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika z HbA_{1c} ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy, z BMI ≥ 35 kg/m² 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).

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących ściśle wnioskowanej populacji, charakterystykę wyjściową pacjentów z cukrzycą typu 2 określono na podstawie badania SUSTAIN 4.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące parametry skuteczności klinicznej:

- zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}),
- zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP),
- zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP),
- zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (TC),
- zmiana stężenia LDL,
- zmiana stężenia HDL,
- zmiana stężenia trójglicerydów (TG),
- zmiana wskaźnika masy ciała (BMI),
- zmiana wskaźnika przesączenia kłębuszkowego (eGFR).

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy klinicznej, do której włączono jedno badanie randomizowane SUSTAIN 4, w którym porównywano skuteczność semaglutynu (SEM) vs insulina glargine (GLA).

Jednocześnie należy zauważyć, iż w analizie podstawowej AE wnioskodawcy jako główny komparator przyjęto insulinę NPH. W uzasadnieniu wskazano, iż w praktyce klinicznej (zgodnie z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi) insulina glargine może być zastosowana jedynie po wcześniejszej terapii z wykorzystaniem insuliny NPH. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących SEM z NPH, w oparciu o rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dn. 18 marca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, (...), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA_{1c} ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie (...), przyjęto, że insulina glargine jest co najmniej tak samo skuteczna jak insulina NPH. Według wnioskodawcy pozwala to założyć, że wykazanie wyższości SEM nad GLA, będzie równocześnie oznaczać wyższość SEM nad NPH.

W analizie wrażliwości komparator stanowią długodziałające analogii insuliny (insulina glargine, insulina detemir). Insulina detemir (DET) jest refundowana w Polsce dla pacjentów z cukrzycą typu 1. i 2. W AE wnioskodawcy, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność SEM z DET oraz w oparciu o rekomendację nr 32/2013 z dn. 18 marca 2013 r. dla insuliny glargine przyjęto założenie o co najmniej porównywalnej skuteczności insuliny glargine i detemir. Założono, iż *wyniki przedstawione dla bezpośredniego porównania semaglutynu i refundowanej insuliny glargine jako reprezentanta analogów długodziałających są wystarczające do oceny analizowanej technologii.*

W modelu założono liniową zmianę parametru HbA_{1c} oraz BMI do momentu przejścia na intensywną insulinoterapię. Przyjęto, że okres leczenia semaglutynem, po którym następuje przejście na insulinoterapię wynosi 3 lata. Przyjęto, iż po zmianie leczenia poziom HbA_{1c} utrzymywać się będzie na poziomie 7%, natomiast wartość BMI wróci do wartości początkowej.

Bezpieczeństwo terapii

W AE wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania semaglutynu z badania SUSTAIN-4 porównującego SEM z GLA. W modelu uwzględniono wyniki obejmujące częstość ciężkich i łagodnych zdarzeń hipoglikemicznych oraz częstość nocnych hipoglikemii.

Tabela 20 Wyniki zdrowotne zaimplementowane w modelu (na podstawie AE wnioskodawcy)

Parametr	SUSTAIN 4		
	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	GLA
Skuteczność kliniczna (zmiana w stosunku do wartości początkowej)			
HbA _{1c} (%)	-1,21 ± 0,05	-1,64 ± 0,05	-0,83 ± 0,05
SBP (mmHg)	-4,56 ± 0,72	-5,17 ± 0,73	-1,68 ± 0,68
DBP (mmHg)	-1,38 ± 0,43	-0,98 ± 0,44	-1,44 ± 0,41
TC (mmol/L)	-8,74 ± 1,59	-8,88 ± 1,61	-2,19 ± 1,59
LDL (mmol/L)	-3,87 ± 1,33	-4,61 ± 1,33	1,42 ± 1,35
HDL (mmol/L)	-1,02 ± 0,35	0,18 ± 0,37	-0,92 ± 0,34
TG (mmol/L)	-18,38 ± 3,19	-21,76 ± 3,14	-12,02 ± 3,16
BMI (kg/m ²)	-1,23 ± 0,08	-1,85 ± 0,09	0,42 ± 0,08
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	-6,86 ± 0,79	-6,67 ± 0,82	-5,11 ± 0,76
Bezpieczeństwo			
Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	12,44	12,78	27,28
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat*	1,78	5,02	2,13
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	0,18	0,11	0,11

*zgodnie z badaniem klinicznym włączonym do AKL – SUSTAIN 4 ciężka hipoglikemia występowała istotnie statystycznie rzadziej w populacji pacjentów przyjmujących semaglutyd w dawce 0,5 i 1 mg w porównaniu z insuliną glargine.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty terapii (koszt zakupu leku Ozempic i insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych, tj. metforminy (MET) i pochodnych sulfonilomocznika (SUL), koszt igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów). W analizie pominięto koszt igieł stosowanych w celu podania semaglutylu, które są dołączane do zestawu z lekiem.

Koszty leku Ozempic

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 21. Koszty wnioskowanej technologii w zależności od prezentacji leku

Przedłożony wniosek dotyczył objęcia refundacją produktu leczniczego Ozempic w trzech dawkach: 0,25, 0,5 oraz 1 mg. W AE wnioskodawcy uwzględniono dawki semaglutynu 1 mg i 0,5 mg. Nie uwzględniono semaglutynu w dawce 0,25 mg. W uzasadnieniu wskazano, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego semaglutynu w dawce 0,25 mg nie stanowi dawki podtrzymującej. Ponadto, w przekazanym *uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych*, dodatkowo wskazano, iż: *koszt płatnika za opakowanie semaglutynu 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 (...), wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badania SUSTAIN 4 uwzględniają początkowe stosowanie semaglutynu w dawce 0,25 mg.*

Koszty innych leków

Założono, że wszyscy pacjenci podczas stosowania semaglutynu lub insuliny NPH stosują równocześnie metforminę i pochodną sulfonilomocznika. Jako pochodną sulfonilomocznika przyjęto glimepiryd. Dawkowanie leków przyjęto na 2 g/ dobę dla MET (DDD wg WHO) i 4 mg/dobę dla SUL (zgodnie z analizą ekonomiczną dla leku Victoza (liraglutyd)).

W analizie wnioskodawcy przyjęto średnią dawkę dobową insuliny NPH na podstawie wyników badania SUSTAIN-4 na poziomie 29,2 IU, natomiast średnią dawkę dobową insuliny w przypadku intensyfikacji terapii – na poziomie 40 IU (dawka zgodna z DDD dla insuliny wg WHO).

Geny preparatów refundowanych w cukrzycy insuliny: NPH (analiza podstawowa), długodziałających analogów insuliny (analiza wrażliwości) i pozostałych preparatów insuliny oraz metforminy i glimepirydu, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r. Koszt leków oszacowano jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań we wrześniu 2018 r.

W celu oszacowania kosztów produktów spoza listy refundacyjnej (w tym igieł i lancetów) wykorzystano dane z apteki internetowej (<http://diabetyk24.pl/>).

Zestawienie rocznych kosztów terapii uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Roczny koszt terapii uwzględniony w AE wnioskodawcy

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
NPH 29,2 IU/d + MET + SUL + paski i nakłuwacze + igły	1 292,52	-	2 151,35	-	858,83
LAA 29,2 IU/d+ MET + SUL + paski i nakłuwacze + igły	1 514,58	-	2 806,87	-	1292,29
INS* 40 IU/d + paski i	2 069,90	-	3 199,10	-	1129,20

nakłuwacze + igły				

* intensywne insulino-terapia podawana po 3 latach leczenia semaglutynem lub komparatorem, koszt taki sam dla każdego ramienia.

Koszty leczenia powikłań

W AE wnioskodawcy, koszty leczenia powikłań w ramach analizy podstawowej przyjęto zgodnie z kosztami uwzględnionymi w ramach analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego produktu Victoza (liraglutyd). Zużycie zasobów szacowano na podstawie wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensusu zespołów eksperckich. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane (publikacje, dane w trakcie publikacji oraz dane niepublikowane).

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

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

Koszty leków stosowanych w leczeniu powikłań również przyjęto na podstawie dokumentu dane kosztowe Victoza z 2017 r.

W analizie wrażliwości koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano zgodnie z analizą dla produktu Trulicity (dulaglutyd).

Zestawianie powyższych kosztów przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 7.2.4.2 Koszty leczenia powikłań.

Użyteczności

W analizie podstawowej wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia zostały przyjęte zgodnie z założeniami autorów aktualnej wersji modelu CORE (tj. 9.0).

W celu weryfikacji wartości przyjętych w modelu centralnym, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia. W oparciu o uzyskane wyniki wskazano, iż wartości uwzględnione w modelu są zgodne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego.

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 23. Stany zdrowia i wartości użyteczności na podstawie modelu CORE (9.0)

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań -	0,814	CORE Default v.9.0
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku	-0,129*	
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach	0,736	
Choroba wieńcowa	0,682	
Niewydolność serca	0,633	
Udar w pierwszym roku	-0,181*	
Udar w kolejnych latach	0,545	
Choroba naczyń obwodowych	0,570	
Mikroalbuminuria	0,814	
Ciężka proteinuria	0,814	
Hemodializa	0,604	
Dializa otrzewnowa	0,612	
Przeszczep nerki	0,750	
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	0,790	
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0,790	
Obrzęk płamki żółtej	0,790	

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
Utrata wzroku	0,670	
Zaćma	0,620	
Neuropatia	0,630	
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia	0,814	
Owrzodzenie	0,750	
Amputacja kończyny w pierwszym roku	-0,538*	
Amputacja kończyny w kolejnych latach	0,402	
Nieciężka hipoglikemia dzienna	-0,005*	
Nieciężka hipoglikemia nocna	-0,007*	
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej	-0,0183*	
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej	-0,0183*	
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej	-0,055*	
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej	-0,057*	
Kwasica ketonowa	0,0000	
Kwasica mleczanowa	0,0000	bd
Obrzęk	0,0000	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)

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw użyteczności, uzyskane w przeglądzie systematycznym Beudet 2014.

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy

W modelu uwzględniono szereg parametrów dotyczących dodatkowych procedur związanych z postępowaniem medycznym w leczeniu cukrzycy (tzw. other management). Wartości przyjęto zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE. W ramach powyższych parametrów uwzględniono m.in: odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy, statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej i wtórnej, odsetek chorych poddawanych diagnostyce pod kątem chorób oczu, nefropatii oraz depresji, parametry związane z leczeniem owrzodzeń oraz czułości stosowanych testów diagnostycznych.

Szczegółowe zestawienie przedstawiono w rozdz. 7.2 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

W modelu przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji przedstawiono wyniki oszacowań analizy użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej. W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów, jej wyniki dostępne są na stronach 53 – 92 AE wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono dla dwóch prezentacji leków Ozempic: 1 mg i 0,5 mg u chorych z cukrzycą typu 2.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

⁷ 139 953 zł

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

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż w ramach AKL nie przedstawiono wyników badania RCT dowodzącego przewagi wnioskowanej interwencji nad komparatorem głównym przyjętym w analizie tj. insuliną NPH. W analizie ekonomicznej przyjęto dane w zakresie skuteczności dla insuliny NPH bazując na wynikach dla insuliny glargine (badanie SUSTAIN 4), a koszty jak dla insuliny NPH (koszty insuliny NPH jest niższy niż insuliny glargine). Bazując na założeniu, iż insulina glargine jest co najmniej tak samo skuteczna jak insulina NPH, w AE wnioskodawcy określono powyższe założenie jako konserwatywne. Ze względu na zastosowanie powyższej interpretacji dla innych dotychczas ocenianych w Agencji agonistów GLP-1, powyższe podejście zostało zaakceptowane przez Agencję.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

Analiza jednokierunkowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości testując wpływ zmiany wartości parametrów obarczonych, zdaniem wnioskodawcy, największą niepewnością w zakresie wpływu na wyniki analizy. Uwzględniono także alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów. Testowano zmiany następujących parametrów: perspektywę analizy, czas do intensyfikacji leczenia, skuteczność leczenia (redukcja HbA1c, redukcja BMI), koszty leczenia powikłań, użyteczności stanów zdrowia, koszt komparatora, dawkę komparatora, interwencję stosowaną w ramach intensyfikacji leczenia, postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy, horyzont analizy, stopy dyskontowe.

W tabeli poniżej przedstawiono testowane parametry wraz z ich wpływem na wartość ICUR, przy uwzględnieniu [redacted] dla leku Ozempic w dawkach 0,5 mg oraz 1 mg.

Wariant analizy wrażliwości	[redacted]				[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas do zmiany leczenia 5 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Alternatywna skuteczność*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Komparator LAA^	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka komparatora 40 IU	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka komparatora 18,4 IU	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy								
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza								
Horyzont czasowy 25 lat								
Dyskontowanie 0%/0%								

*przyjęto wartości parametrów (redukcję HbA1c oraz redukcję BMI) minimalizujące obserwowane różnice między interwencją a komparatorem (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM i wartości działające na korzyść komparatora na podstawie SUSTAIN-4

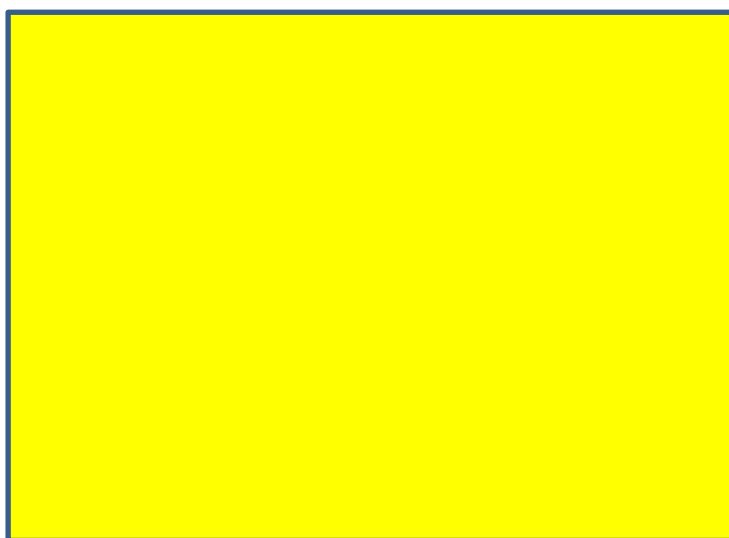
**podano różnicę kosztów na podstawie modelu elektronicznego wnioskodawcy

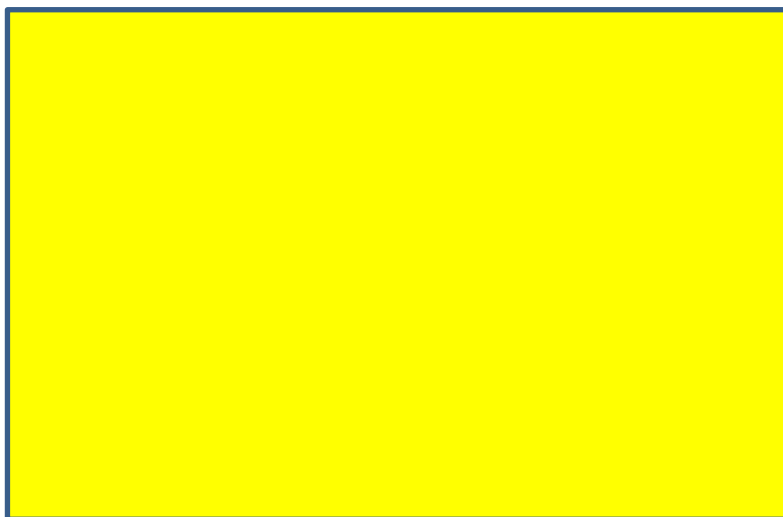
^LAA – insulina glargine i insulina detemir; w analizie przyjęto dane dotyczące skuteczności insuliny glargine

[Redacted text block]

Analiza probabilistyczna

[Redacted text block]







5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. 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	Populację wnioskowaną stanowią osoby dorosłe, chorujące na cukrzycę typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy, 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). Niemniej w modelu AE wykorzystano populację z badania SUSTAIN 4, której charakterystyka nie jest w pełni spójna z wnioskowaną. Szczegółowy komentarz dotyczący populacji włączonej do badania SUSTAIN 4 zaprezentowano w rozdziale 4.1.3.2.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Komparatorem wybranym w ramach raportu HTA była insulina NPH oraz preparat z grupy LAA (insulina glargine). W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej jako komparator wskazano jedynie insulinę NPH. Jednocześnie wyniki skuteczności w analizie ekonomicznej pochodzą jedynie z porównania semaglutytu z insuliną glargine, ze względu na brak badań <i>head to head</i> dla porównania semaglutytu z insuliną NPH. Rozwiązanie takie wnioskodawca wytłumaczył powołując się na rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r., w której stwierdzono przewagę preparatów z grupy LAA (m.in. insulina glargine) nad insuliną NPH. Tym samym wnioskodawca założył skuteczność dla insuliny NPH taką jak dla insuliny glargine (podejście konserwatywne), przy czym w analizie ekonomicznej przyjęto [REDACTED]. Szczegółowy komentarz odnoszący się do wyboru komparatorów w analizach wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 3.6
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie, w których komparatorem była insulina glargine, podczas gdy w wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej jako komparator wybrano insulinę NPH. Ze względu na brak badań <i>head to head</i> i wcześniejsze rekomendacje AOTMiT dotyczące porównania GLA vs NPH, skuteczność NPH przyjęto jednakową, jak dla GLA. Kwestia wyboru komparatorów została szczerzej omówiona w rozdziale 3.6 i 4.3 niniejszej AWA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy (50 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	Brak możliwości weryfikacji oszacowań w modelu.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności w analizie wnioskodawcy zostały przyjęte w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, CORE Default v.9.0. Użyteczności w modelu CORE według wnioskodawcy zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych. Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie użyteczności i stwierdził, iż wyniki przyjęte w modelu są spójne w wynikami uzyskanymi w ramach przeglądu.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- 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 glargine stosowano jako lek dodany do metforminy (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (52%). Z uwagi na średnią wartość HbA1c 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.

Komentarz analityków Agencji

Zdaniem analityków Agencji wnioskowanie na temat podobieństwa populacji badania SUSTAIN 4 do populacji wnioskowanej jest utrudnione. Przede wszystkim tylko 52% pacjentów w badaniu stosowało terapię skojarzoną metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Średnie BMI pacjentów w badaniu było niższe niż pacjentów w populacji wnioskowanej, a co za tym idzie pacjenci z populacji wnioskowanej mogą być bardziej obciążeni ryzykiem sercowo-naczyniowym niż pacjenci opisani w badaniu. Co więcej nie jest znany odsetek pacjentów w badaniu z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Tym samym należy uznać, iż przyjęta w modelu ekonomicznym charakterystyka pacjentów z badania SUSTAIN-4 nie odzwierciedla szczegółowo zdefiniowanej populacji wnioskowanej.

- *Komparatorem dla semaglutylidu jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej, tj. insuliny NPH). Podstawowy komparator dla semaglutylidu stanowi insulina NPH, ze względu na refundację długodziałających analogów insuliny w cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy o znanej przyczynie (tj. „druga linia leczenia”). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także porównanie z długodziałającymi analogami insuliny (insulina glargine, insulina detemir). 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. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutylidu 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 semaglutylidu 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 różni się więc jedynie kosztami), co jest założeniem konserwatywnym. Podobnie, mając na uwadze porównaną przez analityków skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine i detemir (patrz pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2), w przypadku porównania semaglutylidu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność (i charakterystykę) dla LAA jak dla insuliny glargine.*
- *W analizie nie uwzględniono semaglutylidu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i jest stosowana wyłącznie przejściowo w momencie rozpoczęcia leczenia.*

Komentarz analityków Agencji

W związku z faktem, iż w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji produktu Ozempic, będzie on dostępny w trzech dawkach, w tym w dawce 0,25 mg, płatnik będzie ponosił koszt tej technologii przez pierwszy miesiąc terapii każdego pacjenta. W związku z powyższym koszt terapii lekiem w dawce 0,25 mg powinien być uwzględniony w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez zewnętrzny model CORE oraz 48 scenariuszy łącznie dla analizy podstawowej i analiz wrażliwości, oraz brak możliwości ingerencji w strukturę modelu przeprowadzono analizę progową akceptując konieczność przyjęcia upraszczających założeń. Oszacowane ceny mogą być nieznacznie (<1%) odchyłone od cen trafiających dokładnie w obowiązujący próg opłacalności

- *Ograniczenie analizy stanowi brak odnalezienia analiz ekonomicznych dla semaglutylidu w populacji chorych z cukrzycą typu 2, w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny. Z tego względu niemożliwe było odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Należy jednak podkreślić, że mechanizm działania leku jest dobrze rozpoznany, skuteczność kliniczna ugruntowana, a konsekwencja ekonomiczne dla leków z grupy agonistów receptora GLP-1 wielokrotnie przeanalizowane.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AE wnioskodawcy wykorzystano model powszechnie wykorzystywany w analizach ekonomicznych oceniających technologie medyczne stosowane w leczeniu cukrzycy, tj. IMS CORE Diabetes Model. Ze względu na właściwości użytego modelu, nie jest możliwe sprawdzenie jego struktury obliczeniowej i sposobu działania. Należy podkreślić, iż model uniemożliwia powtórzenie w prosty sposób przeprowadzonych obliczeń, ze względu na ograniczenia techniczne. 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 ograniczoną możliwością wnioskowania na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Należy podkreślić, iż analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń co do poprawności struktury samego modelu, ale do braku możliwości powtórzenia w prosty sposób przeprowadzonych obliczeń. Należy również zauważyć, iż ze względu na opóźnione udostępnienie modelu, analitycy Agencji mieli ograniczony czas na jego analizę.
- Wyniki końcowe przedstawione w modelu odwołują się do zakładek z danymi wejściowymi, które nie są dostępne/widoczne dla użytkownika, co z kolei uniemożliwia weryfikację modelu pod kątem wykorzystania prawidłowych zestawów danych wejściowych opisanych w AE wnioskodawcy. W związku z powyższym nie jest możliwe prześledzenie zależności między przedstawionymi danymi wyjściowymi (m.in. dane kosztowe dotyczące leczenia powikłań cukrzycowych) a wynikami końcowymi, tj. inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności ICUR, na którym opiera się wnioskowanie dotyczące użyteczności kosztowej analizowanej technologii medycznej.
- Wnioskodawca dokonał oszacowania ceny progowej w oddzielnym arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel, gdyż IMS CORE Diabetes Model nie umożliwia przeprowadzenia powyższych obliczeń. W modelu tym nie odnotowano błędów strukturalnych, a dane wejściowe zgadzały się z danymi deklarowanymi w opisie niniejszej analizy.
- Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej w wersji papierowej analizy zostały przedstawione w tabelach dotyczących analizy wrażliwości, co wpływa negatywnie na przejrzystość analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**Ograniczenia według wnioskodawcy (strona 93 – 95 AE wnioskodawcy)**

- *Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0. Domyślne wartości użyteczności w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych. Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego. Wykorzystanie danych zuniifikowanych daje możliwość wiarygodnego porównania wyników dla różnych ocenianych w modelu leków.*
- *Niniejsza analiza w zakresie kosztów leczenia powikłań cukrzycy odpowiada stanowi na 2017 rok (CEA Victoza), co stanowi ograniczenie analizy. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce) koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą się zmieniać. W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutydu, jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE - na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT). Należy zauważyć, że główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty zakupu analizowanych leków. W zakresie kosztów terapii analiza odpowiada stanowi na styczeń-luty 2019 r.*

Komentarz analityków Agencji

Dane dotyczące kosztów leczenia powinny być aktualne na dzień złożenia wniosku, tymczasem wnioskodawca w ramach kosztów leczenia powikłań cukrzycy przyjął dane, których aktualność nie została zweryfikowana. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzenie analizy wrażliwości w powyższym zakresie na podstawie danych

pochodzących z wcześniejszych lat nie jest wystarczające dla oceny wpływu zmian, które mogły nastąpić w finansowaniu świadczeń na koszty leczenia powikłań.

- *Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w niniejszej analizie został obliczony bez uwzględnienia wzrostu użyteczności z powodu zmniejszenia obawy przed stanami hipoglikemicznymi, pomimo iż dane kliniczne pokazują, że ze stosowaniem semaglutynu wiąże się niskie ryzyko hipoglikemii. Nie uwzględniono również utraty użyteczności związanej z formą podania badanej interwencji (wstrzyknięcia podskórne), jednak w przypadku porównania z insuliną NPH i LAA (również będących w postaci roztworów/zawiesin do wstrzykiwań) uwzględnienie tego parametru nie wydaje się mieć uzasadnienia i nie wpływa na jakość analizy.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- przyjęcie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy kosztów glimepirydu jako reprezentanta refundowanych pochodnych sulfonylomocznika, zdaniem analityków Agencji nie jest uzasadnione. Wnioskodawca jako uzasadnienie takiego postępowania wskazał, iż takie podejście zaprezentowano w analizie ekonomicznej leku Victoza (liraglutyd) z 2017 r. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu klinicznym włączonym do analizy dla leku Victoza pacjenci obok metforminy przyjmowali pochodną sulfonylomocznika w postaci glimepirydu (najtańszy lek spośród refundowanych pochodnych sulfonylomocznika). W przypadku badania klinicznego SUSTAIN 4 pacjenci mogli przyjmować pochodne sulfonylomocznika bez wskazania konkretnej substancji;
- w analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto wyniki dotyczące zmiany poziomu HbA1c na podstawie badania SUSTAIN 4. W analizie wrażliwości testowano mniejsze różnice w skuteczności terapii przyjmując wartości działające na niekorzyść SEM i na korzyść komparatora z górnej i dolnej granicy 95%CI z ww. badania. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu SUSTAIN 4 pacjenci otrzymywali insulinę tylko raz dziennie i możliwość intensyfikacji leczenia polegała jedynie na zwiększeniu dawki insuliny. Dodatkowo w modelu możliwość intensyfikacji leczenia następuje po 3 latach. Natomiast w zaleceniach klinicznych wskazuje się, iż w przypadku braku uzyskania docelowych wartości glikemii istnieje konieczność intensyfikacji insulinoterapii. Ponieważ ewaluacja skuteczności leczenia w praktyce klinicznej powinna odbywać się co 3-6 miesięcy, w analizie wrażliwości należałoby uwzględnić możliwość wcześniejszej intensyfikacji leczenia w przypadku pacjentów z ramienia komparatora, pozwalającą na uzyskanie braku różnic w wynikach HbA1c pomiędzy interwencją a komparatorem;
- w ramach wyników zdrowotnych w zakresie bezpieczeństwa w analizie ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące ryzyka hipoglikemii z badania SUSTAIN 4. Pominięto dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dotyczących układu pokarmowego, w tym powodujących przerwanie leczenia oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które są istotne z punktu widzenia rozpatrywanej technologii. Należy nadmienić, iż zaburzenia żołądkowo-jelitowe są najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi semaglutynu w bazach WHO i ADRR. i istotnie statystycznie częściej prowadziły do przerwania terapii względem insuliny glargine.

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 starszej wersji modelu 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).

W publikacji McEwan 2014, w AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki ponownej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej modelu. W publikacji przedstawiono porównanie wersji 8.5 modelu z wynikami badań klinicznych z uwzględnieniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Autorzy publikacji przeprowadzili weryfikację i walidację zewnętrzną modelu na podstawie badań dotyczących zarówno cukrzycy typu 1 i 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.

W celu walidacji zewnętrznej wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia, tj. dotyczących populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika, w których porównywano koszty i efekty zdrowotne semaglutytu i insuliny NPH/długodziałających analogów insuliny. W wyniku przeglądu nie odnaleziono analiz spełniających podane powyżej kryteria.

Analicy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wnioskodawcy informacje. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, iż publikacje wykorzystane w procesie walidacji pochodzą z 2004 i 2014 r., co może generować niepewność w zakresie aktualności uwzględnionych badań dotyczących cukrzycy typu 2 w najnowszej wersji modelu.

Szczegółowy opis przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji znajduje się w rozdziale 7.4 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji produktów leczniczych Ozempic z insuliną NPH. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również porównanie z insuliną glargine i detemir (analogi insuliny długodziałającej).

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie badania SUSTAIN 4 uwzględnionego w AKL. Należy przy tym zaznaczyć, iż komparator w badaniu stanowiła insulina glargine, która zgodnie z obwieszczeniem MZ jest refundowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio insuliną NPH. Wnioskodawca uzasadnił przyjęcie skuteczności insuliny NPH na podstawie danych dotyczących skuteczności insuliny glargine faktem, iż w rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1. i 2. wskazano, iż insulina glargine związana jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH. Należy przy tym zauważyć, iż koszty komparatora w niniejszej analizie przyjęto dla insuliny NPH.

Wybór techniki analitycznej – analiza kosztów-użyteczności należy uznać za uzasadniony, ze względu na wykazanie w AKL wyższej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej względem insuliny glargine.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wiąże się z licznymi ograniczeniami, które wpływają na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Poza wspomnianym powyżej brakiem danych dotyczących rzeczywistej skuteczności technologii wnioskowanej względem przyjętego komparatora głównego, należy podkreślić, iż populacja badania SUSTAIN 4, której charakterystyka została przyjęta w modelu nie odpowiada w pełni charakterystyce populacji wnioskowanej (niższa wartość BMI u pacjentów z badania, jedynie 52% osób w badaniu przyjmowało terapię dwulekową, nieznane ryzyko sercowo-naczyniowe).

Kwestię zasadniczą stanowi również brak możliwości pełnej weryfikacji modelu IMS Core Diabetes Model, a w szczególności brak możliwości powtórzenia oszacowań wnioskodawcy. Ponadto w analizie w zakresie kosztów leczenia powikłań przyjęto nieaktualne dane z analizy dla leku Victoza z 2017 r. i nie przyjęto kosztów wnioskowanego leku w dawce 0,25 mg.

Wątpliwości budzą także przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia, który wynosi 3 lata. Rzeczywisty średni czas stosowania semaglutytu jest nieznany. Ekspert kliniczny wskazał jednak, że okres ten będzie dłuższy niż 2 lata. Zgodnie z AWA Victoza dla liraglutytu przyjęto 5 letni czas

terapii przed intensyfikacją leczenia. Wnioskodawca przetestował powyższy wariant w ramach analizy wrażliwości. Scenariusz ten wpływał na [REDACTED].

W ramach przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej wykorzystano m.in. informacje z analiz dołączonych do wniosków refundacyjnych innych agonistów receptora GLP-1 tj. dulaglutynu (produkt Trulicity) i liraglutynu (produkt Victoza), które uzyskały pozytywne rekomendacje Agencji. Mimo iż dulaglutyn i liraglutyn nie są obecnie objęte refundacją, można je wskazać jako potencjalne komparatory dodatkowe dla analizowanego leku. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych dla ocenianych przez Agencję agonistów receptora GLP-1 vs insulina NPH, w wariancie z RSS, z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zestawienie wyników analiz CUA dla agonistów GLP-1 vs insulina NPH ocenianych przez Agencję w 2017 r. (wyniki z perspektywy NFZ, wariant z RSS)

Parametr	Ozempic (semaglutyd) ^a				Victoza (liraglutyd) do wstrzykiwań, 6 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 3 ml ^{**}		Trulicity (dulaglutyd) roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml ^{***}	
	SEM 0,5 mg		SEM 1 mg		LIR	NPH	DUL	NPH
	SEM	NPH	SEM	NPH				
Perspektywa NFZ, z RSS								
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR [zł/QALY] [#]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR w zależności od czasu stosowania leku								
2 lata	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
3 lata	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
5 lat	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	

^a50 letni horyzont czasowy, leczenie SEM lub komparatorem przez 3 lata, następnie dożywotnia insulinoterapia;

^{**}40 letni horyzont czasowy, leczenie LIR lub komparatorem przez 5 lat, następnie dożywotnia insulinoterapia;

^{***}40 letni horyzont czasowy, leczenie DUL lub komparatorem przez 2 lat, następnie dożywotnia insulinoterapia

[#]wyniki analizy podstawowej

[§]wyniki na podstawie analizy wrażliwości

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

Jednocześnie, należy zwrócić uwagę, że powyższe wyniki uzyskano bazując na odmiennych założeniach wejściowych uwzględnionych w modelach, m.in. innych charakterystyk populacji, w ocenie DUL i LIR przyjęto 40-letni horyzont czasowy, w którym etap obejmujący podanie ocenianej technologii lub komparatora wynosił odpowiednio 2 lata dla DUL i 5 lat dla LIR. Natomiast w przedmiotowej analizie czas do zmiany leczenia w analizie podstawowej wynosił 3 lata a przyjęty horyzont czasowy 50 lat. Ze względu na brak możliwości wprowadzania zmian w zakresie danych wejściowych do modelu nie przeprowadzono symulacji dla wariantu opartego o spójne parametry wejściowe dla wszystkich ocenianych GLP-1.

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

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktu leczniczego Ozempic, stosowanego w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 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).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i chorego.

Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone przez pojedynczego chorego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Struktura i zmiana w rynku

Kluczowe założenia

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy, z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w Polsce prowadzone jest z zastosowaniem insulinoterapii prostej z zastosowaniem insuliny bazowej, tj. insuliny NPH.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym przyjęto rozpoczęcie finansowania semaglutynu stosowanego w populacji wnioskowanej. Założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutynem (zgodnie z rozwojem rynku i danymi sprzedażowymi dotyczącymi leków o kodzie ATC A10 (leki stosowane w cukrzycy) z krajów, w których liraglutyd jest refundowany w zbliżonym wskazaniu i podobnym poziomie refundacji [redacted]). Założono również, że chorzy, którzy nie rozpoczną leczenia semaglutynem będą leczeni według scenariusza istniejącego.

Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym), zależnie od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. [redacted]

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości parametrów uwzględnionych w analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z ChPL Ozempic, semaglutyd wskazany jest do stosowania u osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- 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.

Do oszacowania ogólnej liczebności populacji, w której oceniana technologia może być zastosowana wnioskodawca ekstrapolował dane Narodowego Funduszu Zdrowia podane w analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku liraglutyd dla lat 2015 – I połowa 2017. Następnie, do oszacowania populacji pacjentów z cukrzycą, nieuzyskujących odpowiedniej kontroli choroby, wnioskodawca posłużył się wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r., w których ogólny cel wyrównania gospodarki węglowodanowej ustalony jest na poziomie stężenia HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol).

Na podstawie badania Witek 2012, którego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej w Polsce, ustalono, że pacjenci uzyskujący poziom HbA1c $> 7\%$, a więc nieuzyskujący odpowiedniej kontroli cukrzycy zgodnie z zaleceniami PTD, stanowią 50,1% populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Przewidywana liczba chorych z cukrzycą typu 2, nieuzyskująca odpowiedniej kontroli cukrzycy wynosi zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- w 2017 r. – 1 009 455
- w 2018 r. – 1 039 526
- w 2019 r. – 1 070 493
- w 2020 r. – 1 102 383

Populacja docelowa dla wnioskowanego leku ograniczona jest do pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 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).

Ze względu na brak jednoznacznych danych dotyczących liczby chorych w Polsce spełniających wnioskowane wskazanie refundacyjne, wnioskodawca zdecydował się oszacować populację docelową na podstawie danych sprzedażowych dla leków o kodzie ATC A10 (leki stosowane w cukrzycy) w krajach, w których liraglutyd refundowany jest w zbliżonych wskazaniach i ma podobny poziom refundacji

Ograniczenia tego założenia przedyskutowano w punkcie 6.2.2 i 6.2.1.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty nabycia substancji czynnych oraz igieł
- koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów)

Jako koszty nieróżniące uznano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto, iż w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii wnioskować można

o porównywalnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem. Jako inne koszty nieróżniące uznano koszty stosowania metforminy oraz pochodnych sulfonylomocznika, przyjmując takie samo zużycie w obu scenariuszach.

Koszty insulin i pasków przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. jako średnia ważona udziałem sprzedanych opakowań w okresie styczeń-wrzesień (dane sprzedażowe NFZ). W zakresie kosztów insuliny NPH wzięto pod uwagę refundowane insuliny humanum i ispothanum.

Informacje o kosztach igieł i nakłuwaczy znajdują się w rozdziale 5.1.2.

Pominięto także koszt igieł stosowanych w celu podania semaglutynu, gdyż wchodzi w skład zestawu z lekiem.

Udziały w rynku poszczególnych prezentacji leku

[Redacted content]

Grupa limitowa

[Redacted content]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

[Redacted content]

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[Redacted]	[Redacted]







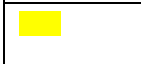
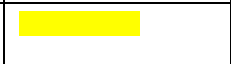
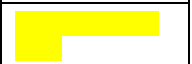

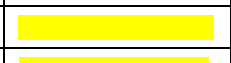
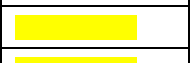






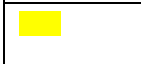
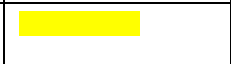
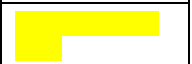

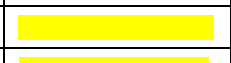
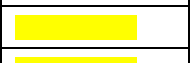






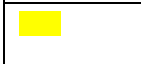
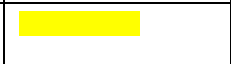
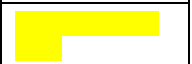

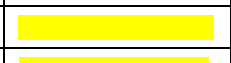
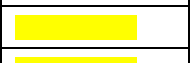



[Redacted content]

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

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. 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	Oszacowania populacji docelowej oparto na danych sprzedażowych dotyczących liraglutynu [REDACTED]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Należy jednak zauważyć, iż wnioskodawca przy oszacowaniu kosztu insuliny i igieł w analizie wpływu na budżet i analizie ekonomicznej przyjął dane sprzedażowe NFZ pochodzące z innych okresów. W przypadku analizy ekonomicznej przyjęto dane za wrzesień 2018 r., natomiast w analizie wpływu na budżet wskazano, iż dane pochodziły z okresu styczeń-wrzesień 2018 r.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego												
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął, że semaglutyd zastąpi insulinę NPH w analizowanym wskazaniu. Jako uzasadnienie wskazano, iż jedynie insulina NPH, ze względu na refundację długodziałających analogów insulin w cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie.												
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W wariancie podstawowym analizy ekonomicznej i analizie wpływu na budżet jako komparatory dla wnioskowanej interwencji przyjęto insulinę NPH. Natomiast w analizie klinicznej jako komparatory dla ocenianej interwencji wskazano insulinę NPH oraz insulinę glargine, z tym, że dowody naukowe zaprezentowano jedynie w odniesieniu do porównania semaglutyd vs insulina glargine. Szczegółową dyskusję dotyczącą tego zagadnienia przedstawiono w rozdziale 3.6.												
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Pozyskane dane NFZ nie pozwoliły na precyzyjne oszacowanie populacji mogącej stosować lek Ozempic w przypadku jego refundacji. Na podstawie danych NFZ i publikacji Witek 2012 oszacowano, iż pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 i otyłością, którzy jednocześnie przyjmują 2 leki przeciwcukrzycowe było w Polsce w 2017 r. 13 736.  Obecnie lek nie jest refundowany.												
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	  <table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>												
														
														
														
														
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego poziomu odpłatności wnioskowanego leku.												
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej, ze względu na brak obecnie refundowanych leków o zbliżonym mechanizmie działania, efekcie terapeutycznym i tej samej nazwie międzynarodowej. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżenia odnośnie tego założenia. Szczegółowy komentarz dotyczący tego zagadnienia zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3												

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	<p>Analiza wrażliwości uwzględniła alternatywne wartości odsetka chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz średnią dawkę dobową insuliny.</p> <p>Wnioskodawca nie uwzględnił ewentualnego wpisania wnioskowanego leku do wykazu leków dostępnych bezpłatnie dla świadczeniobiorców, którzy ukończyli 75. rok życia, argumentując, że doświadczenia ze stosowaniem tego leku w ww. populacji są ograniczone.</p> <p>Według analityków Agencji, ze względu na brak przeciwwskazań do stosowania leku Ozempic w populacji pacjentów powyżej 75 lat (zgodnie z ChPL Ozempic), wariant ten powinien zostać uwzględniony w analizie, gdyż może potencjalnie dodatkowo obciążać budżet państwa.</p>

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

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Ze względu na brak jednoznacznych danych dotyczących liczby chorych kwalifikujących się do leczenia semaglutydem w Polsce, [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących odsetka chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub chorobami układu sercowo-naczyniowego w populacji chorych z niekontrolowaną cukrzycą i BMI > 35 kg/m², przyjęto założenie, że będzie on odpowiadał odsetkowi w populacji wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 i będzie się pokrywał z danymi zagregowanymi raportowanymi w badaniu Witek 2012. Stąd przewidywana liczba chorych kwalifikujących się do leczenia semaglutydem w I i II roku analizy jest daną oszacowaną na podstawie kilku źródeł danych i może być obciążona błędem.

Dodatkowe ograniczenia AWB zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- koszt monitorowania przebiegu cukrzycy wnioskodawca obliczył na podstawie zalecanej przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) częstości pomiarów poziomu glukozy we krwi. Rzeczywista częstość monitorowania poziomu cukru przez pacjentów może odbiegać od standardów wyznaczonych przez wytyczne PTD. Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie wnioskodawcy wpływają na koszt w perspektywie wspólnej, gdyż koszt lancetów i igieł jest pokrywany przez pacjentów. W związku z powyższym zasadne byłoby przetestowanie innych wariantów tego parametru w ramach analizy wrażliwości;
- [REDACTED] z uzyskanych opinii eksperta klinicznego i organizacji chorych z cukrzycą wynika, że istnieje grupa pacjentów obecnie stosująca lek Ozempic, natomiast jest ona niewielka ze względu na jego wysoki koszt;


6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

6.3. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów 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/m² 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).

Ze względu na brak wiarygodnego źródła danych, pozwalającego na oszacowanie populacji docelowej dla wnioskowanego leku możliwość weryfikacji powyższych założeń jest ograniczona. Niemniej przeprowadzone oszacowania własne w zakresie populacji na podstawie danych NFZ i założeń z publikacji Witek 2012 (50,1% pacjentów nie uzyskuje odpowiedniej kontroli cukrzycy) wskazują, iż pacjentów z cukrzycą i otyłością nieuzyskujących prawidłowej kontroli glikemii w 2017 było 13 736. Liczba ta jest większa niż oszacowana przez wnioskodawcę w wariancie maksymalnym analiz, ale nie uwzględnia ryzyka sercowo-naczyniowego występującego u pacjentów.



Innymi ograniczeniami analizy jest przyjęcie przez wnioskodawcę częstości pomiarów poziomu glukozy we krwi na podstawie zaleceń PTD. W praktyce klinicznej częstość wykonywania badań przez pacjentów może być inna, co wpływa bezpośrednio na koszty ponoszone na zakup pasków wykorzystywanych w tym celu. Mimo tego w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy wrażliwości w tym zakresie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji m.in. rytuksymabu (MabThera; grupa limitowa 1035.0). Jako przykłady obecnie zarejestrowanych przez EMA preparatów biopodobnych wnioskodawca podaje preparaty: Truxima, Blitzima, Ritemvia, Rituzena. Wnioskodawca przyjął założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat, uwzględniając jedynie koszty leków. Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami za okres ostatnich 12 miesięcy dostępnym na czas składania wniosku, tj. październik 2017-wrzesień 2018.

Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności wynikające z redukcji cen leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Zgodnie z komunikatem DGL, łączny koszt refundacji rytuksymabu w ramach chemioterapii oraz programów lekowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy wyniósł 217 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą 163 mln PLN.





8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 10.04.2019 przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla produktu Ozempic (semaglutyd). Wyszukiwanie przeprowadzono 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>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne wraz z ich uzasadnieniami.

Tabela 33 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla leku Ozempic

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC, 2019 Szkocja	Ozempic	Leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową, jako alternatywna opcja dla innych agonistów receptora GLP-1	<p><u>Stanowisko:</u> pozytywne</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W pięciu badaniach RCT, w ocenie redukcji poziomu HbA1c, wykazano przewagę semaglutynu stosowanego raz w tygodniu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową względem komparatorów (w analizie ekonomicznej semaglutyn porównano z innymi agonistami GLP-1 dulaglutidem, liraglutidem, eksenatydem, eksenatydem ER).</p> <p>Semaglutyn (Ozempic) nie jest rekomendowany w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania.</p>
HAS, 2019 Francja	Ozempic	Leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii dwulekowej z metforminą oraz terapii trójlekowej z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika	<p><u>Stanowisko:</u> pozytywne, proponowany poziom odpłatności 65%</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w badaniu randomizowanym wykazano przewagę terapii semaglutynem i metforminą vs leczenie skojarzone z dulaglutynem; • w badaniu randomizowanym wykazano przewagę terapii semaglutynem i metforminą vs leczenie skojarzone z eksenatydem ER; • wyniki oparto o surogatowy punkt końcowy, tj. zmiana poziomu HbA1c; • wyniki badania dotyczącego bezpieczeństwa (SUSTAIN 6), nie pozwalają na ocenę ryzyka częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z komparatorami.
AWMSG, 2018 Walia	Ozempic	Leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową	<p><u>Stanowisko:</u> pozytywne</p> <p>Semaglutyn jest rekomendowany u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z doustnymi lekami</p>

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową. Semaglutyd nie jest rekomendowany w monoterapii , u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane, ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania. <u>Uzasadnienie</u> : brak.
TLV, 2018 Szwecja	Ozempic	Leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową	<u>Stanowisko</u> : pozytywne <u>Uzasadnienie</u> : Wykazano przewagę produktu Ozempic względem produktów Trulicity (dulaglutyd) oraz Lyxumia (liksysenatyd) w zakresie redukcji poziomu HbA1c. Liksysenatyd przyjęto jako komparator w populacji pacjentów poddanych terapii skojarzonej z insuliną bazową, natomiast dulaglutyd w przypadku terapii bez insuliny.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu Ozempic w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej (SMC 2019, AWMSG 2018, HAS 2018, TLV 2018). Przy czym, rekomendacja szkocka i walijska zaleca stosowanie produktu leczniczego Ozempic w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową. Natomiast rekomendacja francuska HAS pozytywnie zarekomendowała finansowanie leku jedynie w skojarzeniu innymi lekami przeciwcukrzycowymi w schemacie dwulekowym z metforminą lub trójlekowym z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika.

Jednocześnie należy wskazać, iż wskazania określone w powyższych rekomendacjach są szersze niż wskazanie rozpatrywane w niniejszej analizie. Populacja objęta przedmiotowym wnioskiem uwzględnia podanie semaglutylu jedynie w terapii z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (II lub III klasa w skali NYHA).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje w tabeli dotyczą wszystkich trzech wnioskowanych prezentacji leku.

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Portugalia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rumunia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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: 9.04.2019)



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 4 marca 2019 r. (data wysłania 5 marca 2019 r.), znak PLR.4600.185.2019.4.MN, PLR.4600.186.2019.4.MN, PLR.4600.187.2019.4.MN 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956;
- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918;
- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901

Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Ozempic wynosi:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Lek ma być dostępny dla pacjentów [REDACTED], co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 2. Wnioskodawca zakłada utworzenie nowej grupy limitowej, co jest zgodne z art. 15 ustawy o refundacji, ze względu na brak aktualnie refundowanych innych leków przeciwcukrzycowych zawierających tę samą substancję czynną, mechanizm działania czy efekt kliniczny jak lek Ozempic.

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

Lek Ozempic nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi wynikający z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się brakiem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania.

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się wieloletnim podwyższonym poziomem glukozy we krwi przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby, co odróżnia ją od cukrzycy typu 1.

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż. Roczna zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., natomiast powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób, natomiast w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii w pierwszej kolejności wskazał insulinę NPH, jednak nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących te technologie. Jako kolejny komparator wnioskodawca wskazał insulinę glargine.

Na podstawie pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji dla insuliny glargine wnioskodawca przyjął, iż *insulina glargine związana jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH. W związku z tym, wnioskodawca uznał, iż wyższość kliniczna semaglutylidu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH.*

Jednocześnie wnioskodawca przyjął również założenie, iż insulina glargine jest co najmniej porównywalną technologią dla leku detemir.

Zdaniem analityków Agencji wybór insuliny NPH oraz glargine jako komparatorów dla semaglutylidu jest zasadny, należy jednak mieć na uwadze brak badania bezpośrednio porównującego semaglutylid z insuliną NPH i ograniczenie związane z pośrednim wnioskowaniem o ich skuteczności. Niemniej należy nadmienić, iż podobne podejście zostało zaakceptowane w analizach dotyczących innych ocenianych w Agencji leków z grupy agonistów GLP-1: Trulicity (dulaglutidum) (OT.4350.11.2017) oraz Victoza (liraglutidum) (OT.4350.2.2017).

Wnioskodawca jako komparatora dla wnioskowanej terapii nie uwzględnił refundowanej aktualnie akarbozy, ze względu na bardzo niskie zużycie tego leku w praktyce klinicznej, a w szczególności w terapii skojarzonej z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika, co, w opinii analityków Agencji, jest podejściem uzasadnionym.

Biorąc pod uwagę fakt, iż dotychczas pozytywne rekomendacje Agencji uzyskały również inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 i DPP-4, należałoby mieć je na uwadze jako potencjalne komparatory dodatkowe dla analizowanego leku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Ozempic (semaglutylid) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² 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) względem insuliny bazowej (NPH i długodziałającego analogu insuliny).

Do analizy włączono badanie SUSTAIN 4, analizujące skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylidu w dawkach 0,5 mg oraz 1 mg oraz insuliny glargine w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika.

Analizowane w badaniu punkty końcowe dotyczące skuteczności w większości stanowiły surogaty istotnych klinicznie punktów końcowych. Jednakże w przypadku analizowanego poziomu HbA1c, wykazano bezpośrednią zależność między kontrolą glikemii, na podstawie HbA1c a ryzykiem wystąpienia powikłań makro- i mikronaczyniowych wskazującą, że im skuteczniejsza kontrola glikemii, tym mniejsze zagrożenie tymi powikłaniami⁸. W badaniu stosowanie semaglutylidu wiązało się z wyższą redukcją HbA1c w porównaniu z insuliną glargine. W przypadku semaglutylidu w dawce 0,5 mg różnica średnich wynosiła -0,38 pp, 95%CI(-0,52; 0,24), natomiast w przypadku dawki 1 mg różnica wyniosła -0,81 pp, 95%CI(-0,96; -0,67).

Do analizy włączono także 5 przeglądów wtórnych, z których wnioski są spójne z wnioskami płynącymi z analizy wnioskodawcy. Wyniki przeprowadzonej w ramach przeglądu Witkowski 2018 metaanalizy sieciowej wskazały, iż podawany raz w tygodniu semaglutylid w dawce 1 mg powoduje istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c oraz istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała w porównaniu z innymi preparatami w tym z grupy analogów GLP-1. Podawany raz w tygodniu semaglutylid w dawce 0,5 mg również wpływał na istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c, natomiast istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała odnotowano dla porównania z dulaglutylidem, eksenatydem w dawce 2 mg i liraglutylidem w dawce 1,2 mg (najniższe dawki). W zakresie analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w działaniach niepożądanych oraz przerwaniu przez pacjentów udziału w badaniu z powodu zdarzeń

⁸ Stratton I., Adler A., Neil A., Matthews D., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study; BMJ 2000;321:405–12*

niepożądanych pomiędzy semaglutydem (bez względu na dawkę) a innymi lekami z grupy agonistów receptora GLP-1.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wykazano szereg zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupach semaglutydu w porównaniu do insuliny glargine. W przypadku dawki semaglutydu 0,5 mg, istotnie statystycznie częściej niż w grupie insuliny wystąpiły m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, nudności, biegunka. W przypadku dawki 1 mg, IS częściej występowały m.in. zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie, zdarzenia żołądkowo-jelitowe powodujące przerwanie leczenia łącznie, nudności, biegunka.

Należy podkreślić, że w porównaniu z insuliną glargine, semaglutyd (bez względu na dawkę) rzadziej powodował ciężką lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemię.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, której celem była ocena opłacalności stosowania dwóch prezentacji produktu leczniczego Ozempic w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, z określonym poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c \geq 8%) potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² 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) w porównaniu z insuliną NPH.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wiąże się z licznymi ograniczeniami. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na fakt, iż termin otrzymania dostępu do modelu przez analityków Agencji był znacznie opóźniony w związku z czym nie było możliwości szczegółowej weryfikacji oszacowań. Powyższy model nie umożliwia sprawdzenia jego struktury obliczeniowej i nie umożliwia dokonania obliczeń własnych.

W analizie w ramieniu komparatora przyjęto koszty insuliny NPH, a skuteczność na poziomie skuteczności insuliny glargine, zakładając na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1. i 2. wyższą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine niż insuliny NPH. Co więcej część danych w analizach pochodzi z analizy z 2017 r. (koszty leczenia powikłań), w związku z czym niektóre dane mogą być nieaktualne. Charakterystykę populacji w modelu przyjęto za badaniem SUSTAIN 4, którego populacja nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej. W analizie nie uwzględniono również działań niepożądanych semaglutydu, szczególnie dotyczących układu pokarmowego oraz kosztu najmniejszej wnioskowanej dawki semaglutydu – 0,25 mg.

Wątpliwości budzą także przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia, który wynosi 3 lata. Rzeczywisty średni czas stosowania semaglutydu jest nieznan. Ekspert kliniczny wskazał jednak, że okres ten będzie dłuższy niż 2 lata. Zgodnie z AWA Victoza dla liraglutylu przyjęto 5 letni czas terapii przed intensyfikacją leczenia. Wnioskodawca przetestował powyższy wariant w ramach analizy wrażliwości. Scenariusz ten wpływał na [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie 2-letnich skutków finansowych refundacji leku Ozempic we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Scenariusz istniejący obejmuje refundację we wnioskowanej populacji insuliny bazowej (NPH), natomiast scenariusz nowy zastąpienie insulinoterapii terapią lekiem przeciwcukrzycowym podawanym w iniekcjach – semaglutydem.

[redacted] Dane NFZ nie umożliwiają pełnej weryfikacji założeń dotyczących liczebności populacji.

Uwzględnione w analizie koszty obejmowały koszt nabycia leków oraz igieł, a także koszty monitorowania poziomu glikemii (tj. pasków i lancetów). Częstość monitorowania poziomu glukozy we krwi, wnioskodawca przyjął na podstawie zaleceń PTD. Przyjęcie innego założenia nie było testowane w ramach analizy wrażliwości.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej



W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (SMC 2019, AWMSG 2018, HAS 2018, TLV 2018). Oceniane wskazania dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana (brak ograniczeń odnośnie poziomu BMI i ryzyka sercowo-naczyniowego). Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne, wskazując na przewagę leku Ozempic w redukcji poziomu HbA1c względem komparatorów (w zależności od agencji komparatorami były dulaglutyd, liraglutyd, eksenatyd). Rekomendacja szkocka i walijska zaleca stosowanie produktu leczniczego Ozempic w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową. Natomiast rekomendacja francuska wskazuje na finansowanie jedynie w skojarzeniu innymi lekami przeciwcukrzycowymi w schemacie dwulekowym z metforminą lub trójlekowym z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika.


12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wniosek refundacyjny został złożony 31.01.2019 r. Informacje dotyczące wytycznych refundacyjnych nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, gdyż pominięto dokument AWMSG z 2018 r.</p>	TAK	-
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Kryterium selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym zakładało jako interwencję stosowanie semaglutynu 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.</p>	Wyjaśniono.	Wnioskodawca wskazał, że dawka 0,25 mg semaglutynu jest dawką inicjującą, stosowaną przez każdego pacjenta jedynie na początku terapii, w związku z tym wybiórcza ocena jej skuteczności nie jest możliwa. Publikacja SUSTAIN 4 wskazuje, że pacjenci stosujący semaglutyn w dawkach 0,5 mg i 1 mg przechodzili przez fazę inicjacji terapii dawką 0,25 mg.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Jako komparator w AKL przyjęto insulinę glarginę i NPH. Ze względu na brak badań head to head dla porównania semaglutyn vs insulina NPH, w analizie przedstawiono jedynie porównanie z insuliną glarginę, pomimo że wnioskodawca podkreślił fakt, iż technologią alternatywną dla semaglutynu jest przede wszystkim insulina NPH. W analizach wnioskodawcy wskazano na wyższą skuteczność insuliny glarginę 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. insuliny. W związku z powyższym, przedłożone analizy należy uzupełnić co najmniej w zakresie prezentacji wyników skuteczności insuliny NPH vs insulina glarginę.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił tabelaryczne zestawienie wyników dla porównania insuliny glarginę z insuliną NPH w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Opis metodyki badania SUSTAIN 4 nie zawiera informacji o przeprowadzonej stratyfikacji pod względem terapii stosowanych przed badaniem.</p>	TAK	Przedstawiono opis stratyfikacji chorych pod względem terapii stosowanych przed badaniem.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Analitycy Agencji zidentyfikowali informacje 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 (a biglutyd, dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd i semaglutyd) zwiększają ryzyko raka dróg żółciowych u dorosłych z cukrzycą typu 2. Ponadto odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa semaglutylu na stronie WHO.</p>	TAK	-
<p>7. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów produktu leczniczego Ozempic w dawce 0,25 mg.</p>	NIE	
<p>8. 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 ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>Nie przedstawiono również wystarczającego uzasadnienia w zakresie przyjęcia w ramach analizy podstawowej 3-letniego etapu leczenia semaglutylidem 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.</p>	TAK	<p>Wyjaśniono kwestię przyjęcia 3-letniego horyzontu czasowego, jednakże nie wskazano żadnych źródeł takiego założenia.</p> <p>W odniesieniu do uwagi dotyczącej możliwości stosowania insuliny i agonisty receptora GLP-1 w terapii skojarzonej, wnioskodawca poinformował, iż 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.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>9. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>10. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK/?	Wnioskodawca przekazał login do modelu tydzień po przekazaniu uzupełnień wymagań minimalnych, przez co czas pracy nad weryfikacją modelu został bardzo skrócony.
<p>11. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>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.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca wyjaśnił założenia analizy wrażliwości dotyczące 5-letniego okresu terapii lekiem semaglutyd.</p> <p>Zdaniem wnioskodawcy 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.</p>
<p>12. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił wyjaśnienia dla przyjętych udziałów w rynku prezentacji 0,5 i 1 mg semaglutylidu.</p>	TAK	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>13. Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) Populację docelową oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe pochodzące z państw, w których warunki refundacji są zbliżone do wnioskowanych. Dane z [redacted] odstają od pozostałych uwzględnionych w analizie danych, więc w ramach analizy wrażliwości należałoby oszacować sprzedaż bez uwzględnienia danych z tego kraju.</p> <p>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 wariancie oszacowań.</p>	NIE	<p>a) Wnioskodawca wyjaśnił, że w horyzoncie 2-letnim, który stanowi horyzont właściwy dla analizy wpływu na budżet, udział w rynku liraglutytu w poszczególnych krajach był zbliżony, w związku z tym testowanie w ramach analizy wrażliwości nieuwzględniania danych z [redacted] nie wpłynęłoby znacząco na wielkość populacji docelowej.</p> <p>b) Wnioskodawca stoi na stanowisku, że ze względu na niewielkie doświadczenie ze stosowania semaglutytu u osób powyżej 75 lat, nie będzie on stosowany w tej populacji. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z ChPL nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta, a dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków wskazują, że 20,6% wszystkich zdarzeń niepożądanych leku Ozempic występuje w populacji osób w wieku 65-85 lat, co może świadczyć o tym, że lek ten jest stosowany także u osób powyżej 75 r.ż.</p>
<p>14. 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.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]. 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 leku stanowiłaby podstawę limity w proponowanej grupie.</p>	Wyjaśniono	<p>Wnioskodawca wyjaśnił, że przyjął DDD dla semaglutytu na poziomie [redacted] zgodnie z otrzymanym przez niego 15.11.2018 r. pismem <i>WHO Review Of The Ddds For The Glp-1 Analogues (a10bj) And Assignment Of DDD For Semaglutide (A10BJ06)</i>, są to dane aktualnie nieopublikowane, nowe wartości DDD zostaną wdrożone w Indeksie ATC w styczniu 2020 roku.</p> <p>[redacted]</p>
<p>15. AWB nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich ka kulacji, 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 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono haseł umożliwiających dostęp do wszystkich części dokumentu elektronicznego, który umożliwiłby powtórzenie ka kulacji.</p>	Wyjaśniono	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wnioskodawca nie wykazał związku analizowanych w badaniu surogatowych punktów końcowych z klinicznie istotnymi.

Analiza kliniczna:

- Ocena przeglądów wtórnych nie została przeprowadzona z wykorzystaniem najnowszej wersji skali AMSTAR 2.

Analiza ekonomiczna:

- Dostosowanie istniejącej, opracowanej wcześniej AE nie zostało wykonane w pełni zgodnie z aktualnymi lokalnymi warunkami – dane dotyczące kosztów powikłań pochodzą częściowo z analizy z 2017 r. i nie zostały zaktualizowane.
- Model ekonomiczny nie jest edytowalny pod względem danych wejściowych.
- Nie ma możliwości weryfikacji opracowane modelu – model został przekazany z opóźnieniem, a jego struktura uniemożliwia prześledzenia i powtórzenia kalkulacji.

Analiza wpływu na budżet:

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano założeń dotyczących przyjęcia zużycia pasków i lancetów innego niż na podstawie zaleceń PTD. Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie wnioskodawcy wpływają na koszt w perspektywie wspólnej, więc zasadne byłoby przetestowanie innych wariantów tego parametru.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Andreadis 2018	Andreadis, Panagiotis, et al. "Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis." <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 20.9 (2018): 2255-2263.
Li 2018	Li X, Qie S, Wang X, Zheng Y, Liu Y, Liu G. The Safety and Efficacy of Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Semaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis. <i>Endocrine</i> 62(3): 535-545.
Shi 2018	Shi, Fang-Hong, et al. "Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." <i>Frontiers in pharmacology</i> 9 (2018).
SUSTAIN 4	Aroda, Vanita R., et al. "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." <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i> 5.5 (2017): 355-366.
SUSTAIN 6	Marso, Steven P., et al. "Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes." <i>New England Journal of Medicine</i> 375.19 (2016): 1834-1844.
Tuchscherer 2018	Tuchscherer RM, Thompson AM, Trujillo JM. Semaglutide: The Newest Once-Weekly GLP-1 RA for Type 2 Diabetes. <i>Ann Pharmacother.</i> 2018 Jun 1:1060028018784583. doi: 10.1177/1060028018784583.
Witkowski 2018	Witkowski, Michal, et al. "A systematic literature review and network meta-analysis comparing once-weekly semaglutide with other GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes previously receiving basal insulin." <i>Diabetes Therapy</i> 9 (2018): 1233-1251.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AACE/ACE 2018	Garber A. et al.: Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary; <i>Endocrine Practice</i> Vol 24 No. 1 January 2018 91
ACP 2017/2018	Qaseem A. et al.: Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians; <i>Annals of Internal Medicine</i> Vol. 168 No. 8, 17 April 2018
ADA 2019	Riddle M. et al.: Standards of Medical Care in Diabetes—2019; <i>Diabetes Care</i> 2019;42(Suppl. 1):S1–S2 https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01
CD 2018	Houlden R. et al.: 2018 Clinical Practice Guidelines Committees; <i>Can J Diabetes</i> 42 (2018) A6–A16, https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.001
IDF 2017	Aschner P. et al.: IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care – 2017, https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/type-2-diabetes.html [dostęp: 30.04.2019]
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence guideline: Type 2 diabetes in adults: management
PTD 2019	Gumprecht J. et al.: 2019 Guidelines on the management of diabetic patients; <i>Journal Of The Diabetes Poland</i> 2019, Vol. 8, No. 1, DOI: 10.5603/DK.2019.0001
SIGN 2017	Petrie J. et al.: Scottish Intercollegiate Guidelines: Network Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes
AWMSG 2018	http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=3236 [dostęp: 30.04.2019]
HAS 2019	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17176_OZEMPIC_PIC_INS_Avis3_CT17176.pdf [dostęp: 30.04.2019]
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4009/semaglutide-ozempic-final-nov-2018-amended-070119-for-website.pdf [dostęp: 30.04.2019]
TLV	https://www.tlv.se/download/18.28d2f835166b654d02f301be/1540800166127/bes181025_ozempic.pdf [dostęp: 30.04.2019]
Pozostałe publikacje	
AWA Abasaglar	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 161/2016 [dostęp: 30.04.2019] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4683-161-2016-zlc
AWA Bydureon	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 33/2014 [dostęp: 30.04.2019] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=2318
AWA Forxiga	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 36/2019 [dostęp: 30.04.2019] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5925-36-2019-zlc

AWA Trulicity	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 78/2017 [dostęp: 30.04.2019] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5036-078-2017-zlc
AWA Victoza	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 80/2017 [dostęp: 30.04.2019] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5040-080-2017-zlc
Bagust 2005	Bagust, Adrian, and Sophie Beale. "Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data." <i>Health economics</i> 14.3 (2005): 217-230.
Beaudet 2014	Beaudet, Amélie, et al. "Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes." <i>Value in Health</i> 17.4 (2014): 462-470.
ChPL Ozempic	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozempic
Szczekliak 2017	Gajewski P., red., Interna Szczeklika 2017, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, IX: 2191.

Załączniki

- Zał. 1. ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa, 2019
- Zał. 2. ██████████. Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest, Warszawa, 2019
- Zał. 3. ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa, 2019
- Zał. 4. ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa, 2019
- Zał. 5. ██████████ Ozempic (semaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, HealthQuest, Warszawa, 2019
- Zał. 6. ██████████ Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, Uzupelnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, Warszawa 2019