



Rekomendacja nr 36/2019

z dnia 16 maja 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 \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)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 \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), **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.

Uzasadnienie rekomendacji

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, ale pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniu RCT (badanie SUSTAIN 4), porównującym stosowanie semaglutyny (SEM) w dawce 0,5 mg i 1 mg z insuliną glargine (GLA) 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. Zgodnie



z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie, m.in.: redukcji poziomu HbA1c, redukcji skoków glikemii po posiłku, redukcji masy ciała, redukcji skurczowego ciśnienia krwi, redukcji markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, redukcji poziomu cholesterolu całkowitego, redukcji poziomu cholesterolu LDL. Analiza bezpieczeństwa wykazała szereg zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim dotyczących układu pokarmowego, które wystąpiły częściej w grupach semaglutynu w porównaniu do insuliny glargine. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z insuliną glargine, semaglutyn rzadziej powodował ciężką lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemię.

W interpretacji wyników analizy klinicznej należy wziąć pod uwagę fakt, że populacja włączona do badania SUSTAIN 4 nie spełnia wnioskowanego kryterium BMI ≥ 35 kg/m², a także stwierdzonego wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), jak również w wariancie bez uwzględnienia RSS znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.

Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie agonistów receptora GLP-1, w tym semaglutynu, u pacjentów z otyłością i chorobami sercowo-naczyniowymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956, proponowana cena zbytu netto: [redacted]
- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918, proponowana cena zbytu netto: [redacted]
- Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901, proponowana cena zbytu netto: [redacted]

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).

- Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością ryczałtową, w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 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.

Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy typu II są predyspozycje genetyczne (występowanie choroby w rodzinie) oraz czynniki środowiskowe (nadwaga oraz otyłość, mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta).

Cukrzyca typu II 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, hiperinsulinomia może utrzymywać się długo i sprzyjać powstawaniu miażdżycy. Ryzyko zachorowania na cukrzycę typu II, rośnie wraz z wiekiem.

Do głównych objawów cukrzycy typu II zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu, nadmierne pragnienie.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w przypadku wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. W związku z powyższym konieczne jest rozpoznanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2.

W Polsce na cukrzycę choruje ok 9% populacji między 20 a 79 r.ż. W 90-95% przypadków jest to cukrzyca typu II.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że w dwulekowej terapii skojarzonej, gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii można zastosować opcje terapeutyczne oparte przede wszystkim na metforminie (MET) w terapii skojarzonej z pochodnymi sulfonylomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistą receptora GLP-1, inhibitorami SGLT-2, agonistą PPAR- γ . W ramach terapii trójlekowej, zaleca się terapię insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach. Rekomendowana jest insulinoterapia prosta, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej z ewentualną kontynuacją MET (lub innych leków przeciwcukrzycowych), zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. Wytyczne wskazują także, że w III etapie leczenia należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (najczęściej) i 2 innych leków z wcześniejszych etapów leczenia.

Wytyczne wskazują także, że u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi należy stosować leki o dowiedzionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, tj. agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd) i inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna). Agonisty receptorów GLP-1 i inhibitory SGLT-2 są również wskazywane jako opcja preferowana u pacjentów z otyłością.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego lekiem z grupy analogów GLP-1 stosowanym w terapii pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym, oprócz semaglutytu, jest liraglutyd. Ponadto ekspert wskazał, że aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi są: terapia skojarzona z insuliną, terapia metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika w skojarzeniu z flozyną, agonistami receptora GLP-1 (inny niż semaglutyd) lub lekami o innym mechanizmie działania tj. akarbozą lub pioglitazonem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2019 r., poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są metformina, pochodne sulfonilomocznika, akarboza, glukagon oraz insuliny, w tym insuliny o przedłużonym uwalnianiu.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku 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 ≥ 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) wskazał insulinę NPH (insulina izofanowa, ang. *neutral protamine Hagedom*) i insulinę glargine. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących SEM vs insulina NPH, 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 semaglutytu 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.

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Semaglutyd to analog GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. *glucagon-like peptide-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.

Wnioskowany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), jest wskazany do stosowania u 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.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami w analizowanym wskazaniu oparto o międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją typu open label – SUSTAIN 4, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu (SEM) z insuliną długodziałającą (LAA, ang. *long acting analogues*) – insuliną glargine (GLA) jako terapia dodana do metforminy (MET) lub MET i pochodnych sulfonilomocznika (SUL) u pacjentów z cukrzycą typu 2. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła: grupa SEM 0,5 mg – 362 (liczba utraconych pacjentów – 49), grupa SEM 1 mg – 360 (liczba utraconych pacjentów – 55), grupa GLA – 360 (liczba utraconych pacjentów – 26). Okres obserwacji wynosił 30 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało oceniane na niskie dla domen: metoda randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane, selektywne raportowanie, inne czynniki oraz nieznanne dla domeny: zaślepienie badaczy i pacjentów.

W ocenie jakości życia wykorzystano skale SF-36 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey*) oraz kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy DTSQ (ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*):

- kwestionariusz SF-36 jest narzędziem ogólnym do pomiaru zależnej od stanu zdrowia jakości życia. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Wyższy wynik świadczy o lepszym stanie zdrowia chorego;
- kwestionariusz DTSQ jest stosowany przez WHO oraz Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF, ang. *International Diabetes Federation*), składa się z 8 pozycji oceniających satysfakcję stosowanego leczenia, z których każda jest oceniana na 7-punktowej skali Likerta w zakresie od 0 („bardzo nieusatysfakcjonowany”) do 6 („bardzo usatysfakcjonowany”). Wyższy wynik świadczy o większym zadowoleniu chorego z przebiegu terapii.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean differences*, różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;

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

Skuteczność kliniczna

Przeżycie

W badaniu SUSTAIN 4 nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów.

Jakość życia

W wyniku badania SUSTAIN 4 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie jakości życia:

- wg kwestionariusza SF-36v2 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano poprawę w domenach: rola ograniczeń emocjonalnych i ogólne zdrowie;
- wg kwestionariusza DTSQ zaobserwowano większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia:
 - grupa SEM 0,5 mg: poprawa o 4,6 pkt. vs GLA: poprawa o 3,7 pkt.;
 - grupa SEM 1 mg: poprawa o 5,6 pkt. vs GLA: poprawa o 3,7 pkt.

W przypadku oceny za pomocą SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami SEM 0,5 mg i GLA dla analizowanych domen.

Kontrola glikemii

Badanie SUSTAIN 4 wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie:

- większej redukcji poziomu HbA1c:
 - w grupie SEM 0,5 mg – różnica średnich wynosiła MD=-0,38 pp (95%CI: -0,52; -0,24);
 - w grupie SEM 1 mg – różnica średnich wynosiła MD=-0,81 pp (95%CI: -0,96; -0,67);
- odsetka chorych osiągających poziom HbA1c <7%:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 2-krotnie wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie <7% - OR=2,39 (95%CI: 1,73; 3,28);
 - w grupie SEM 1 mg – prawie 6-krotnie wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie <7% - OR=5,78 (95%CI: 4,08; 8,19);
- odsetka chorych osiągających poziom HbA1c ≤6%:
 - w grupie SEM 0,5 mg – 3-krotnie wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie ≤6% - OR=3,02 (95%CI: 2,11; 4,33);
 - w grupie SEM 1 mg – prawie 6-krotnie wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie ≤6% - OR=5,78 (95%CI: 4,76; 9,89);
- odsetka pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 5-krotnie wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze - OR=5,39 (95%CI: 3,72; 7,81);
 - w grupie SEM 1 mg – prawie 13-krotnie wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze - OR=12,8 (95%CI: 8,73; 19,02);
- redukcji skoków glikemii po posiłku:
 - w grupie SEM 0,5 mg – różnica średnich wynosiła MD=-0,39 (95%CI: -0,65; -0,13);

- w grupie SEM 1 mg – różnica średnich wynosiła MD=-0,65 (95%CI: -0,91; -0,39);
- redukcji stężenia glukozy na czczo w osoczu (FPG, ang. *fasting plasma glucose*) w grupie SEM 1 mg - różnica średnich wynosiła MD=-0,61 mmol/L (95%CI: -0,93; -0,29);
- redukcji wyniku dla własnego pomiaru glukozy w osoczu (SMPG, ang. *Self Monitorig of Plasma Glucose*) w grupie SEM 1 mg - różnica średnich wynosiła MD=-0,57 mmol/L (95%CI: -0,83; -0,31).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania SEM 0,5 mg vs GLA w zakresie stężenia glukozy na czczo w osoczu (FPG) oraz własnego pomiaru glukozy w osoczu (SMPG).

Kontrola masy ciała

Analiza wyników SUSTAIN 4 wykazała istotnie statystycznie różnice na korzyść semaglutyny w porównaniu do insuliny glargine w odniesieniu do:

- redukcji masy ciała:
 - w grupie SEM 0,5 mg – różnica średnich wynosiła MD=-4,62 kg (95%CI: -5,27; -3,96);
 - w grupie SEM 1 mg – różnica średnich wynosiła MD=-6,33 kg (95%CI: -6,99; -5,67);
- redukcji wskaźnika BMI:
 - w grupie SEM 0,5 mg – różnica średnich wynosiła MD=-1,66 kg/m² (95%CI: -1,89; -1,43);
 - w grupie SEM 1 mg – różnica średnich wynosiła MD=-2,27 kg/m² (95%CI: -2,51; -2,04)
- redukcji obwodu w talii:
 - w grupie SEM 0,5 mg – różnica średnich wynosiła MD=-3,42 cm (95%CI: -4,24; -2,59);
 - w grupie SEM 1 mg – różnica średnich wynosiła MD=-4,76 cm (95%CI: -5,59; -3,93)
- odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 13-krotnie wyższa szansa uzyskania redukcji masy ciała o $\geq 5\%$: - OR=13,37 (95%CI: 3,72; 7,81);
 - w grupie SEM 1 mg – prawie 13-krotnie wyższa szansa uzyskania HbA1c na poziomie $<7\%$ bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze - OR=12,8 (95%CI: 8,73; 19,02);
- odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 13-krotnie wyższa szansa redukcji masy ciała o $\geq 5\%$ - OR=13,37 (95%CI: 7,71; 23,20);
 - w grupie SEM 1 mg – prawie 24-krotnie wyższa szansa redukcji masy ciała o $\geq 5\%$ - OR=23,94 (95%CI: 13,80; 41,50);
- odsetka pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 6-krotnie wyższa szansa redukcji masy ciała o $\geq 10\%$ - OR=6,36 (95%CI: 2,42; 16,69);
 - w grupie SEM 1 mg – ponad 14-krotnie wyższa szansa redukcji masy ciała o $\geq 10\%$ - OR=14,51 (95%CI: 5,70; 36,92).

Ciśnienie krwi i markery ryzyka sercowo-naczyniowego

Wyniki badania SUSTAIN 4 wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie:

- redukcji skurczowego ciśnienia krwi:
 - w grupie SEM 0,5 mg – różnica średnich wynosiła MD=-2,97 mmHg (95%CI: -4,92; -1,03);
 - w grupie SEM 1 mg – różnica średnich wynosiła MD=-3,50 mmHg (95%CI: -5,46; -1,54);
- redukcji markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA:
 - CPR (białko C reaktywne, ang. *C reactive protein*) o wysokiej czułości:
 - w grupie SEM 0,5 mg – oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,77 (95%CI: 0,67; 0,88);
 - w grupie SEM 1 mg - oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,64 (95%CI: 0,56; 0,74);
 - inhibitor aktywatora plazminogenu-1:
 - w grupie SEM 0,5 mg – oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,90 (95%CI: 0,82; 0,99);
 - w grupie SEM 1 mg - oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,85 (95%CI: 0,78; 0,94).

Badanie SUSTAIN 4 wykazało różnice istotne statystycznie na niekorzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie częstości rytmu serca:

- w grupie SEM 0,5 mg - różnica średnich wynosiła MD=2,36/min. (95%CI: 1,07; 3,65);
- w grupie SEM 1 mg – różnica średnich wynosiła MD=3,19/min. (95%CI: 1,88; 4,50).

Nie wykazano istotnie statystycznie różnic dla porównania SEM vs GLA w odniesieniu do zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi.

Gospodarka lipidowa

Badanie SUSTAIN 4 wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie:

- redukcji poziomu cholesterolu całkowitego:
 - w grupie SEM 0,5 mg – oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,96 (95%CI: 0,94; 0,99);
 - w grupie SEM 1 mg - oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,96 (95%CI: 0,94; 0,99);
- redukcji poziomu cholesterolu LDL (ang. *low density lipoprotein*, lipoproteina niskiej gęstości):
 - w grupie SEM 0,5 mg – oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,94 (95%CI: 0,90; 0,98);
 - w grupie SEM 1 mg - oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,93 (95%CI: 0,90; 0,97);
- wzrostu poziomu cholesterolu HDL (ang. *high density lipoprotein*, lipoproteina wysokiej gęstości) w grupie SEM 1 mg - oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=1,02 (95%CI: 1,00; 1,05);
- redukcji poziomu cholesterolu VLDL (ang. *very low density lipoprotein*, lipoproteina bardzo niskiej gęstości), w grupie SEM 1 mg - oszacowany wskaźnik leczenia wynosił ETR=0,94 (95%CI: 0,89; 0,99);

- redukcji poziomu trójglicerydy w grupie SEM 1 mg - oszacowany wskaźnik leczenia wynosił $ETR=0,94$ (95%CI: 0,88; 0,99).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami (SEM vs GLA) w zakresie:

- dla SEM 0,5 mg:
 - zmian poziomu cholesterolu HDL;
 - redukcji poziomu cholesterolu VLDL;
 - redukcji poziomu trójglicerydów;
 - redukcji poziomu wolnych kwasów tłuszczowych;
- dla SEM 1 mg:
 - redukcji poziomu wolnych kwasów tłuszczowych.

Bezpieczeństwo

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 GLA odnotowano dwa zgony. Trzy zgony w grupie semaglutynu oraz dwa zgony w grupie GLA wystąpiły z powodów sercowo-naczyniowych, a jeden zgon w grupie semaglutynu wystąpił z powodu raka trzustki, ocenionego jako prawdopodobnie związanego z badanym lekiem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg niż w grupie GLA – prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było 2-krotnie wyższe w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z grupą GLA – $OR=2,82$ (95%CI: 1,34; 5,92).

W przypadku SEM 1 mg nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu z GLA.

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia:

- SEM 0,5 mg – ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie SEM 0,5 mg – $OR=5,20$ (95%CI: 1,76; 15,38);
- SEM 1 mg - ponad 7-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie SEM 1 mg – $OR=7,22$ (95%CI: 2,50; 20,84).

Pozostałe zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN 4 zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie:

- w grupie SEM 0,5 mg - odsetka pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA – o 60% mniejsza szansa wystąpienia infekcji górnego układu oddechowego w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z GLA - $OR=0,40$ (95%CI: 0,19; 0,84);
- odsetka pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia:

- SEM 0,5 mg – o 61% mniejsza szansa wystąpienia ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z GLA - OR=0,39 (95%CI: 0,21; 0,72);
- SEM 1 mg - o 50% mniejsza szansa wystąpienia ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA - OR=0,50 (95%CI: 0,28; 0,87);
- odsetka pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik i u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem we krwi hipoglikemia:
 - SEM 0,5 mg – o 59% mniejsza szansa wystąpienia ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem we krwi hipoglikemii u pacjentów w grupie SEM 0,5 mg, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik - OR=0,41 (95%CI: 0,22; 0,78);
 - SEM 1 mg – o 55% mniejsza szansa wystąpienia ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem we krwi hipoglikemii u pacjentów w grupie SEM 1 mg, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik - OR=0,45 (95%CI: 0,24; 0,82).

Wyniki badania SUSTAIN 4 wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść SEM w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie SEM 1 mg – o 46% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – OR=1,46 (95%CI: 1,06; 2,01);
- łagodnych zdarzeń niepożądanych:
 - w grupie SEM 0,5 mg – o 36% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych - OR=1,36 (95%CI: 1,01; 1,82);
 - w grupie SEM 1 mg – o 53% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych - OR=1,53 (95%CI: 1,14; 2,06);
- żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 23-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia OR=23,59 (95%CI: 1,38; 401,82);
 - w grupie SEM 1 mg – ponad 41-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia OR=41,17 (95%CI: 2,48; 684,52);
- odsetka pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie:
 - w grupie SEM 0,5 mg – prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych - OR=3,96 (95%CI: 2,77; 5,67);
 - w grupie SEM 1 mg - ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych - OR=4,33 (95%CI: 3,03; 6,19);
- odsetka pacjentów, u których występowały średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 2,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia średnio-ciężkich żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych - OR=2,54 (95%CI: 1,36; 4,73);

- w grupie SEM 1 mg - prawie 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia średnio-ciężkich żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych - OR=3,80 (95%CI: 2,09; 6,89)
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnych żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych - OR=4,12 (95%CI: 2,82; 6,03);
 - w grupie SEM 1 mg – ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnych żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych - OR=4,41 (95%CI: 3,02; 6,45);
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły:
 - nudności:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 7-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności - OR=7,21 (95%CI: 3,93; 13,25);
 - w grupie SEM 1 mg – ponad 7-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia nudności - OR=7,63 (95%CI: 4,16; 13,99);
 - biegunka:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 4-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki - OR=4,19 (95%CI: 2,36; 7,43);
 - w grupie SEM 1 mg – ponad 5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki – OR=5,10 (95%CI: 2,90; 8,98);
 - podwyższona lipaza:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 2,5-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonej lipazy - OR=2,54 (95%CI: 1,36; 4,73);
 - w grupie SEM 1 mg – prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia podwyższonej lipazy – OR=2,79 (95%CI: 1,51; 5,17);
 - obniżony apetyt:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 26-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia obniżonego apetytu - OR=26,63 (95%CI: 3,59; 197,63);
 - w grupie SEM 1 mg – ponad 37-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia obniżonego apetytu – OR=37,44 (95%CI: 5,10; 275,07);
 - wymioty:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów - OR=2,25 (95%CI: 1,09; 4,67);
 - w grupie SEM 1 mg – prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów – OR=2,68 (95%CI: 1,31; 5,46);
 - niestrawność:
 - w grupie SEM 0,5 mg – ponad 6-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia niestrawności - OR=6,14 (95%CI: 1,36; 27,62);
 - w grupie SEM 1 mg – ponad 12-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia niestrawności – OR=12,79 (95%CI: 3,00; 54,52);

- odsetka pacjentów, u których zaobserwowano ból głowy w grupie SEM 1 mg – ponad 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy – OR=2,13 (95%CI: 1,22; 3,71);
- odsetka chorych w grupie SEM 1 mg, u których zaobserwowano:
 - ból pleców – prawie 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu pleców – OR=2,65 (95%CI: 1,09; 6,43);
 - chorobę refluksową – prawie 7-krotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby refluksowej – OR=6,63 (95%CI: 1,94; 22,61).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w przypadku następujących punktów końcowych:

- w grupie SEM 0,5mg:
 - zdarzeń niepożądanych łącznie;
 - poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie;
 - średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie;
 - odsetka pacjentów, u których zaobserwowano: zapalenie nosogardła, ból głowy, ból pleców, chorobę refluksową;
- w grupie SEM 1 mg:
 - częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie;
 - częstości występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - odsetka pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie nosogardzieli.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W ChPL Ozempic jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$) wskazano hipoglikemię podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika, 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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency* – EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* – FDA) oraz w bazie ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa semaglutydu:

- Europejska Agencja Leków (EMA) 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. Ponadto na spotkaniu PRAC (*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), 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.
- Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) 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.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w bazie ADRR odnotowano łącznie 661 zgłoszenia działań niepożądanych dla leku Ozempic. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądkowo-jelitowych (196 zgłoszeń), nieprawidłowych wyników badań (64 zgłoszeń) i zaburzeń metabolizmu i odżywiania (62 zgłoszeń).

Ponadto odnaleziono informacje dotyczące podejrzewanych działań niepożądanych semaglutudu na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre), wśród których najczęściej zgłaszanymi są: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, urazy zatrucia i powikłania proceduralne, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia wyników laboratoryjnych, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL nie odnaleziono komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania semaglutynu.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności wyników analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednich porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów (insulina NPH).

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- krótki okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 4, który wynosił 30 tygodni, ogranicza możliwość wnioskowania dotyczącego długoterminowej skuteczności, w tym wpływu na odległe powikłania cukrzycy;
- 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;
- 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;

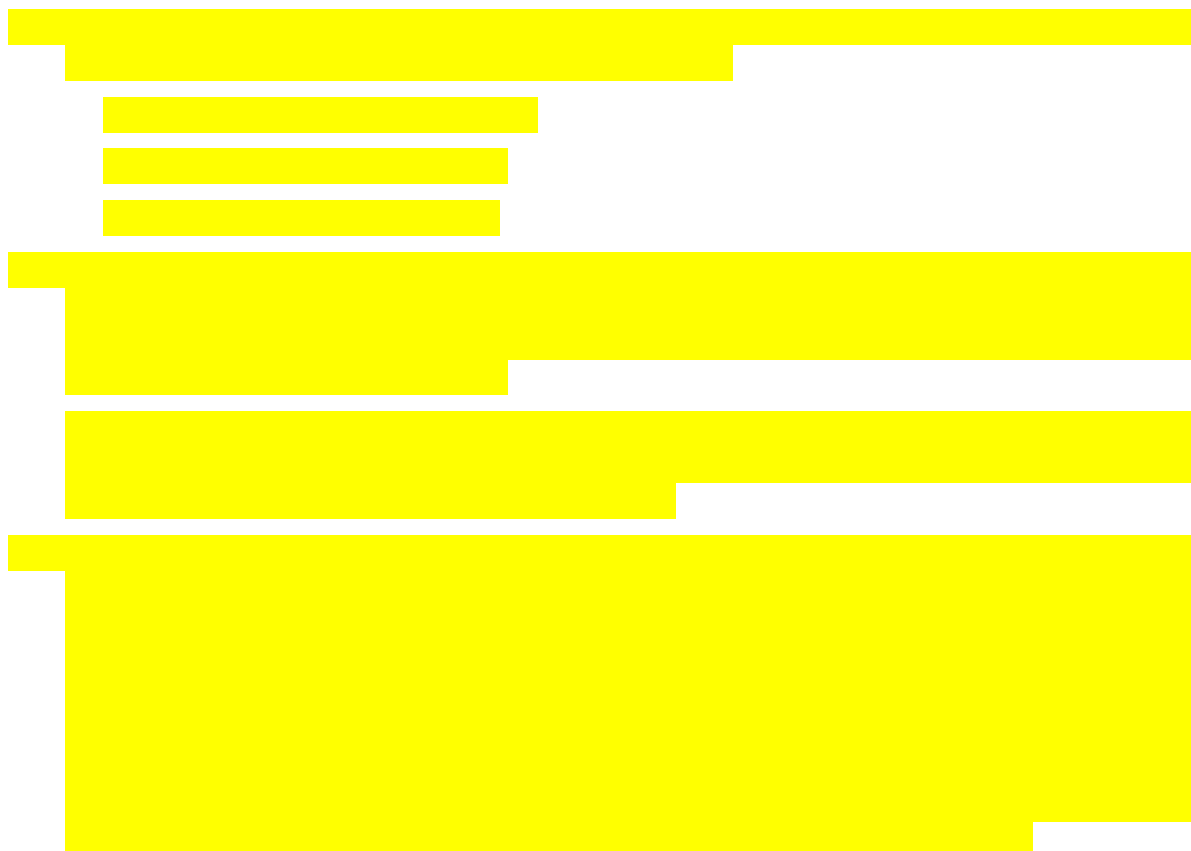
Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- 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 semaglutynem 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;
- ryzyko sercowo-naczyniowe nie było kryterium włączenia do badania SUSTAIN 4, w związku z czym nie wiadomo jaki odsetek pacjentów w badaniu odpowiada wnioskowanej populacji pod względem tego parametru;
- brak badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutynu w tak specyficznie zawężonej populacji chorych;
- do analizy włączono głównie surogatowe punkty końcowe dotyczące wyników laboratoryjnych. Nie przedstawiono 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 semaglutynu na parametry lipidowe wykazany w badaniu należy interpretować biorąc pod uwagę wpływ dodatkowej terapii, którą stosowali pacjenci.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS – *risk sharing scheme*).



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy efektywności kosztów oraz analizy użyteczności kosztów, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto 50-letni horyzont czasowy, odpowiadający dożywności. Założono przy tym, że leczenie semaglutydem trwa 3 lata, po czym następuje intensyfikacja leczenia (zastąpienie semaglutylidu insulinoterapią w dawce 40 IU/d). W analizie porównano semaglutyd (SEM) w dawce 0,5 mg i 1 mg z insuliną izofanową (NPH) 29,2 IU/d (analiza podstawowa) oraz z długodziałającymi analogami insulin (insulina glargine, insulina detemir) 29,2IU/d (analiza wrażliwości).

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty medyczne: koszty terapii (koszt zakupu leku Ozempic i insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych, tj. metforminy (MET) i pochodnych sulfonylomocznika (SUL), koszt igieł, koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów)) oraz koszty leczenia powikłań. W analizie pominięto koszt igieł stosowanych w celu podania semaglutylidu, które są dołączane do zestawu z lekiem.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że:

- stosowanie SEM 0,5 mg w porównaniu z NPH generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]
- stosowanie SEM 1 mg w porównaniu z NPH generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:
 - z perspektywy NFZ - [redacted]
 - z perspektywy wspólnej – [redacted]

Wartości ICUR dla porównania SEM 0,5 mg w miejscu insuliny NPH oraz dla porównania SEM 1 mg w miejscu insuliny NPH [redacted]

Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Ozempic, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi:

- w wariantcie z RSS – perspektywa płatnika publicznego:
 - [redacted]
 - [redacted]
- w wariantcie bez RSS – perspektywa płatnika publicznego:
 - [redacted]
 - [redacted]

Przeprowadzana analiza wrażliwości wykazała:

- dla prezentacji leku Ozempic w dawce 0,5 mg:

- dla prezentacji leku Ozempic w dawce 1 mg:

Ograniczenia

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

- w badaniu SUSTAIN 4 tylko 52% pacjentów 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. Dodatkowo 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;
- 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;
- 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ozempic (SEM, semaglutyd) we wnioskowanym wskazaniu. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie SEM po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty nabycia substancji czynnych oraz igieł, a także koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów).

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- z perspektywy NFZ:
 - z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:

- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji;
- z perspektywy wspólnej:
 - z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia:

[redacted]

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od założonej liczebności populacji docelowej. Wobec trudności z oszacowaniem liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia semaglutydem można przypuszczać, że liczba pacjentów może być wyższa niż wskazano w analizie.

Ponadto w analizie przyjęto koszt monitorowania przebiegu cukrzycy obliczony 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 wpływają na koszt w perspektywie wspólnej, gdyż koszt lancetów i igieł jest pokrywany przez pacjentów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie polegające na możliwości obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji m.in. rytuksymabu (MabThera), takich jak obecnie zarejestrowanych przez EMA preparatów biopodobnych: Truxima, Blitzima, Ritemvia, Rituzena. Wnioskodawca przyjął założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu cukrzycy typu 2:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) 2019 (Polska);
- American Diabetes Association (ADA) 2019 (USA);
- American Association Of Clinical Endocrinologist And American College Of Endocrinology (AACE/ACE) 2019 (USA);
- Diabetes Canada (DC) 2018 (Kanada);
- American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes (ADA/EADS) 2018 (USA/Europa);
- American College of Physicians (ACP) 2018 (USA);
- International Diabetes Federation (IDF) 2017 (Międzynarodowe);
- National Institute for Health and Care (NICE) 2017 (Wielka Brytania);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017 (Szkocja).

Wytyczne kliniczne wskazują, iż podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 jest metformina, a bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie niefarmakologiczne – redukcja masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej (PTD 2019, ADA 2019, CDA 2018, NICE 2017).

Stosowanie agonisty receptora GLP-1 w terapii skojarzonej z metforminą lub innym lekiem przeciwhiperglykemicznym jest wskazywane jako jeden z możliwych schematów terapeutycznych we wszystkich odnalezionych rekomendacjach (PTD 2019, ADA 2019, AACE/ACE 2019, 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.

Zgodnie z częścią wytycznych (PTD 2019, ADA 2019, ADA/EAD 2018) u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi priorytet powinny mieć leki o dowiedzonym 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).

Dodatkowo wskazuje się, że 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), a także jako preferowana opcja leczenia w postaci iniekcji w porównaniu z insuliną (ADA 2019, ADA/EADS 2018). 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.

Ponadto, rekomendacja National Institute for Health and Care (NICE 2017) wskazuje, 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu Ozempic:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019 (Szkocja) - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: 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;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2019 (Francja) – rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii dwulekowej z metforminą oraz terapii trójlekowej z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2018 (Walia) - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową;
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2018 (Szwecja) - rekomendacja pozytywna we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną bazową.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 04.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.185.2019.4.MN; PLR.4600.186.2019.4.MN; PLR.4600.186.2019.4.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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, 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny 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).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny 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).
2. Raport nr OT.4330.9.2019. 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. Data ukończenia: 30 kwietnia 2019 r.