



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ozempic (semaglutyd)**

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.18.2020

Data ukończenia: 28 stycznia 2021 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o..

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (AstraZeneca AB)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

Zakres wyłączenia jawności: dane o zakresie tajemnicy przedsiębiorców Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. oraz AstraZeneca AB

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. oraz AstraZeneca AB.

Wykaz wybranych skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	American College of Endocrinology
ACP	American College of Physicians
ACS	ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome)
ADA	American Diabetes Association
ADS	Australian Diabetes Society
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
bpm	uderzenia na minutę (ang. beats per minute)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CANA	kanagliflozyna
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CV	układ sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular)
CVD	choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease)
CVOT	cardiovascular outcomes trial
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DC	Diabetes Canada
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DPP-4	dipeptydylopeptydaza 4
DTSQ	kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMPA	empagliflozyna
ESC	European Society of Cardiology
ETD	estimated treatment difference

ETR	oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FPG	stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting plasma glucose)
FSG	glikemia na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. health-related quality of life)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDF	International Diabetes Federation
INS	insulina / intensyfikacja insulinoaterapii
IU	jednostka międzynarodowa (ang. International Unit)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
MACE	ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (ang. major adverse cardiovascular event)
MD	różnica średnich (mean difference)
MET	metformina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
n	liczba zdarzeń
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network metaanalysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (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 (bez insuliny) ang. oral antydiabetics agents
OR	iloraz szans (odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej

PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDD	przepisana dawka dobowa (ang. prescribed daily dose)
PLA	placebo
PPAR-γ	receptor gamma aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (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)
SUL	pochodna sulfonylomocznika
TC	cholesterol całkowity
TG	trójglicerydy
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	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UACR	stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. urinary albumin-to-creatinine ratio)
UCZ	urzędowa cena zbytu
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. 2020 poz. 357 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 (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.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	33
3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	34
3.5. Refundowane technologie medyczne	35
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	38
4. Ocena analizy klinicznej	41
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	46
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	49
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	49
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	49
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	59

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	59
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	61
4.3.	Komentarz Agencji	63
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	67
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	73
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	73
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	75
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	81
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	82
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	82
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	83
5.4.	Komentarz Agencji	83
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	84
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	84
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	85
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	90
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	92
6.4.	Komentarz Agencji	92
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	95
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	96
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	99
11.	Kluczowe informacje i wnioski	102
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	107
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	117
14.	Źródła.....	118
15.	Załączniki.....	121

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.11.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.802.2020.5.KK
PLR.4500.803.2020.5.KK
PLR.4500.807.2020.5.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Ozempic, Semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1, wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901,**
 - **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, 1 mg, 1, wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956.**
 - Wnioskowane wskazanie:

Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu
-

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:






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

Pismem z dnia 24 listopada 2020 r. znak: PLR.4500.802.2020.5.KK, PLR.4500.803.2020.5.KK, PLR.4500.807.2020.5.KK, 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania względem obecnie refundowanego, szczegółów przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17 grudnia 2020 r., znak OT.4330.18.2020.AM.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień w terminie 21 dni od dnia otrzymania powyższego pisma. W odpowiedzi wnioskodawca w piśmie z dnia 18.12.2020 r. zwrócił się z prośbą do Agencji o przedłużenie terminu przekazania przedmiotowych uzupełnień do dnia 22.01.2021 r. Agencja pismem znak: OT.4330.18.2020.AZa.13 z dnia 22.12.2020 r. poinformowała wnioskodawcę, iż zapisy ustawy refundacyjnej nie przewidują przedłużenia terminu na uzupełnienie dokumentacji. W opinii Agencji wnioskodawca w rozumieniu art. 2 ust. 27 ustawy o refundacji, na podstawie art. 98 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r – Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2020 r. poz. 256, z późn. zm.) może natomiast zwrócić się do Ministra Zdrowia z wnioskiem o zawieszenie postępowania administracyjnego w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6 stycznia 2021 r. (data wpływu 7 stycznia 2021 r.). Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Semaglutyd podawany podskórnym (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
- Semaglutyd podawany podskórnym (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
- Semaglutyd podawany podskórnym (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.

-
- Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
 - Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
 - Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ozempic zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 17.12.2020 r. (OT.4330.18.2020.AM.9): Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań; [REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2020.

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, 0,25 mg, 1, wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901, 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, 1 mg, 1, wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956
Kod ATC	A10BJ06 leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1)
Substancja czynna	semaglutyd
Wnioskowane wskazanie	Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.
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. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Ozempic. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem Ozempic i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.
Droga podania	Podanie podskórne w brzuch, udo lub ramię
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 EMA
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

Ozempic (semaglutyd) uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r., BIP 56/2019¹) jednakże wydana rekomendacja dotyczyła węższego wskazania niż obecnie wnioskowane (szczegóły w tabeli poniżej). Ponadto, Agencja oceniała zasadność finansowania ze środków publicznych innych analogów GLP-1:

- dulaglutynu (produkt leczniczy Trulicity), pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. (BIP 78/2017²);
- liraglutynu (produkt leczniczy Victoza), pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 53/2017 z dnia 11 września 2017 r. (BIP 80/2017³), pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r. (BIP 218/2013⁴); pozytywne stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010 r. (BIP 14/2010⁵);
- eksenatydu (produkty lecznicze Bydureon, Byetta), pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 108/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. (BIP 33/2014⁶), pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. (BIP - Rekomendacje wydane na podstawie Zarządzenia Ministra Zdrowia z 10.09.2009⁷), negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r. (BIP - Rekomendacje wydane na podstawie Zarządzenia Ministra Zdrowia z 10.09.2009⁸).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 r.	<i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901, • 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, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956,

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5036-078-2017-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5040-080-2017-zlc>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/843-materialy-2013/1402-218-2013-zlc>

⁵ <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=234>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2318-033-2014-zlc>

⁷ http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_11_4_2010_eksenatyd_Byetta.pdf

⁸ http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_32_10_2009_eksenatyd_Byetta.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>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),</p> <p>w ramach nowej grupy limitowej (wspólnej dla wszystkich analogów GLP-1), jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową. Kontynuacja refundacji leku powinna być uzależniona od wykazania skuteczności leczenia (redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia).</p> <p style="background-color: yellow;">[REDAKOWANA]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><u>Problem decyzyjny</u></p> <p>Wniosek refundacyjny dotyczy produktu leczniczego Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu zawężonym w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Jest to czwarty oceniany przez Radę Przejrzystości (RP) lek z grupy analogów peptydu glukagono-podobnego (GLP-1), które zwiększają wydzielanie insuliny po posiłku, obniżają apetyt i zmniejszają masę ciała. Poprzednio oceniane 3 leki z grupy GLP-1: dulaglutyd (produkt leczniczy Trulicity), liraglutyd (produkt leczniczy Victoza) i eksenatyd (produkt leczniczy Bydureon) otrzymały warunkowo-pozytywne opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji. Według wytycznych, u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym, rekomendowane są również leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, empagliflozyna), także pozytywnie zaopiniowane przez RP.</p> <p><u>Dowody naukowe</u></p> <p>Wyniki badania SUSTAIN 4 wskazują na wyższą skuteczność semaglutynu w porównaniu z insuliną glarginę w zakresie m.in. redukcji poziomu HbA1c i masy ciała. Semaglutyd powodował mniejszą liczbę hipoglikemii, jednak jego stosowanie wiązało się z wieloma zdarzeniami niepożądanymi, przede wszystkim dotyczącymi układu pokarmowego. U pacjentów stosujących semaglutyd, niezależnie od dawki, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała, stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w porównaniu z grupą pacjentów stosującą insulinę glarginę. W zakresie ocenianych w badaniu zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowonaczyniowym, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. W badaniu SUSTAIN 6 semaglutyd istotnie statystycznie redukował ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w stosunku do placebo (złożony punkt końcowy, obejmujący: pierwszy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca lub udar niezakończony zgonem mniejszy o 26%; HR = 0,74 95%CI (0,58, 0,95)). W metaanalizie Witkowski 2018 wykazano, 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 dulaglutynu, eksenatytu i liraglutynu 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. 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.</p> <p><u>Problem ekonomiczny</u></p> <p>Z przeprowadzonych oszacowań wynika, iż stosowanie produktu Ozempic wiąże [REDAKOWANA]</p> <p style="background-color: yellow;">[REDAKOWANA]</p> <p>Niepewna jest jednak wielkość populacji chorych kwalifikujących się do leczenia preparatem Ozempic.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) jest skuteczny w obniżaniu HbA1c o 1 punkt i masy ciała o ponad 3%, przy mniejszej częstości hipoglikemii niż długo działający analog insuliny. Wszystkie dotychczasowe stanowiska RP i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące 3 innych leków z grupy analogów GLP-1 były pozytywne. Leki te są rekomendowane w drugiej linii leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 (w przypadku nieskuteczności metforminy).</p> <p><u>Uwaga Rady</u></p> <p>Rada 3-krotnie rozpatrywała leki z grupy analogów GLP-1 i zajmowała pozytywne stanowisko. Z chwilą wprowadzenia tych leków do refundacji powinny one znaleźć się w jednej grupie limitowej, aby wywołać konkurencję cenową pomiędzy nimi</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.</p>	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>semaglutytu (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 semaglutytu w porównaniu do insuliny glargine. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z insuliną glargine, semaglutyd 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 wariacie 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 semaglutyd, u pacjentów z otyłością i chorobami sercowo-naczyniowymi.</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] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnych prezentacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej: 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agonści GLP-1 (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej) [redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie leku Ozempic jest węższe niż wskazanie rejestracyjne. Jednocześnie poszerza obecne wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Ozempic o populację chorych:

- leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²,
- oraz leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²,
- a także znosi warunek leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego braku kontroli choroby (poziomu HbA1c ≥ 8%) oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m². Porównanie obu wskazań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Porównanie wskazania aktualnie objętego refundacją i wnioskowanego dla leku Ozempic.

Wskazanie aktualnie objęte refundacją	Wskazanie wnioskowane
Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy , z HbA1c ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu	cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

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

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1 (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej),

Proponowana cena

Obecnie w grupie limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1 znajduje się wnioskowany lek, tj. Ozempic (semaglutyd), jak również inny lek z grupy agonistów GLP-1 - Trulicity (dulaglutyd), o takim samym mechanizmie działania. Podstawą limitu w grupie limitowej 252.0 jest obecnie Ozempic (semaglutyd) 0,5 mg (1 wstrzykiwacz po 1,5 ml + 4 igły).

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla . Każde opakowanie leku Ozempic zawiera 4 dawki leku i wystarczy na 4 tygodnie leczenia.

Trulicity (dulaglutyd) jest wydawany za odpłatnością 30% i jego urzędowa cena zbytu (UCZ) wynosi 169,02 zł (roztw. do wstrz., 1,5 mg; 2 wstrzykiwacze jednorazowe po 0,5 ml). Jedno opakowanie leku Trulicity zawiera 2 dawki leku (2 tygodnie leczenia). Biorąc pod uwagę dawkowanie obu leków, koszt ponoszony obecnie przez NFZ na Trulicity jest taki sam jak na Ozempic (wysokość refundacji wynosi 253,03 zł), ale świadczeniobiorca dopłaca do 4-tyg. terapii lekiem Ozempic mniej (108,02 zł) niż do 4-tyg. terapii lekiem Trulicity (136,38 zł). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: PTD 2020

Klasyfikacja

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

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością): osób dorosłych; typu dorosłych u osób młodych (MODY); bez skłonności do ketozy; stabilna; typu 2.
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Źródło: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, wersja 2016, WHO*

Epidemiologia

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż. Roczną 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: OT.4330.9.2019_Ozempic

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: OT.4330.9.2019_Ozempic

Leczenie i cele leczenia

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego 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 ≤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 złączyć kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.

Źródło: OT.4330.9.2019_Ozempic

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 – 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 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.4330.9.2019_Ozempic

Wykaz leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2020).

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	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
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	Hipogl kemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotne nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
Korzystny efekt sercowo-naczyniowy				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

*W zależności od zaawansowania niewydolności nerek zalecenia dotyczące dawkowania metforminy są różne

[#]Udowodniony dla niektórych leków z klasy, zgodnie z bieżąco publikowanymi wynikami badań randomizowanych

W przypadku empagliflozyny i kanagliflozyny nie stwierdzono różnic w badaniach CVOT między dawkami odpowiednio 10 i 25 mg oraz 100 a 300 m

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 Cukrzyca insulinoniezależna wyniosła w przybliżeniu 2,00 mln w 2017 r., 2,03 mln w 2018 r. i 2,14 mln w 2019 r. W latach 2017-2019 liczebność pacjentów, u których raportowano rozpoznanie E11 wraz z rozpoznaniem E66 otyłość wyniosła kolejno ok. 96 tys., 102 tys. oraz 119 tys. chorych, zatem spośród chorych z cukrzycą odsetek pacjentów z otyłością wyniósł ok. 5%. Tak niski odsetek może wynikać z tego że, otyłość nie jest raportowana. Według badania „Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy” (Witek 2012) wartość średnia BMI chorych z cukrzycą typu 2 wynosiła 31,28 kg/m² (sd: 5,27). Przyjmując, że rozkład cechy w populacji jest zgodny z rozkładem normalnym odsetek pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną oraz otyłością wynosi 59,6% (szczegóły BIA wnioskodawcy, s. 19-20).

W pierwszej połowie 2020 r.⁹ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ogółem, u których zrefundowano co najmniej jeden produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny¹⁰, wyniosła 36 414. W tym okresie leki z grupy limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1¹¹ sfinansowano u 3 826 pacjentów, natomiast semaglutyd zrefundowano u 1 634 pacjentów ogółem.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 w latach 2017-2019

Liczba pacjentów			2017	2018	2019 [^]	2020 I. poł.*
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: E11	ogółem		1 997 490	2 028 156	2 136 814	-
	≥ 18 r.ż.		1 994 723	2 025 573	2 134 139	-
	< 18 r.ż.		2 767	2 583	2 675	-
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E11 oraz jednocześnie rozpoznaniem E66 Otyłość**	ogółem		96 484	102 301	118 610	-
	≥ 18 r.ż.		96 166	101 979	118 243	-
	< 18 r.ż.		318	322	367	-
Liczba pacjentów u których zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny	Canagliflozinum	ogółem	nd.	nd.	2 431	3 812
	Dapagliflozinum	ogółem	nd.	nd.	4 843	7 983
	Empagliflozinum	ogółem	nd.	nd.	11 060	24 794
	Co najmniej jedna z ww. substancji czynnych	ogółem	nd.	nd.	18 295	36 414
Liczba pacjentów u których zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 252.0 Leki	Semaglutidium 0,25 mg	ogółem	nd.	nd.	nd.	928
	Semaglutidium 0,5 mg	ogółem	nd.	nd.	nd.	1 088
	Semaglutidium 1 mg	ogółem	nd.	nd.	nd.	741

⁹ Flozyny objęte refundacją od 01.11.2020 r. Semaglutyd i dulaglutyd refundowane od 01.01.2020 r.

¹⁰ Wskazanie refundowane: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

¹¹ Wskazanie refundowane: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu

Liczba pacjentów			2017	2018	2019 [^]	2020 I. poł.*
przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1	Semaglutidum co najmniej jedna dawka leku	ogółem	nd.	nd.	nd.	1 634
	Dulaglutidum	ogółem	nd.	nd.	nd.	2 240
	Semaglutidum i/lub Delaglutidum	ogółem	nd.	nd.	nd.	3 826

* Dane za okres 01.01.-30.06.2020 r.; Semaglutyd i dulaglutyd refundowane od 01.01.2020 r.

** Rozpoznanie wg ICD-10: E66 Otyłość wraz z kodami rozszerzającymi E66.0, E66.1, E66.2, E66.8 oraz E66.9.

[^] Dane za okres 01.11-31.12.2019 r.; Fiozyny objęte refundacją od 01.11.2020 r.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych oraz przedstawiciela organizacji pacjentów – „Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków” z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii Anny Śliwińskiej, Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, liczebność chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po rozszerzeniu wskazania wyniesie 20-35 tys. Należy zaznaczyć, że ekspert przyjął wysoki odsetek pacjentów stosujących technologię wnioskowaną w populacji docelowej tj. 50-70%, zatem oszacowanie może być zawyżone (szczegóły: rozdział 6.4).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 w opinii eksperta

Populacja	Parametr	Anna Śliwińska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Pacjenci z cukrzycą typu 2		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 2,5 mln*
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 200 tys.*
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	1-2%*
Pacjenci z cukrzycą typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	40-50 tys.**
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	50-70%**
Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Ozempic po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	20-35 tys.**

* NFZ i szacunki własne.

** Szacunki własne.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- American College of Physicians, (<https://www.acponline.org>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk>);
- Diabetes Canada, (<http://guidelines.diabetes.ca>);
- American Association of Clinical Endocrinologists, (<https://www.aace.com>);
- Australian Diabetes Society, (<https://diabetessociety.com.au/>);
- The Royal Australian College of General Practitioners, (<https://www.racgp.org.au>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- TripDatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, (<http://www.cukrzyca.info.pl>, <http://www.idf.org>, <http://www.diabetes.org>, <https://www.easd.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23 grudnia 2020 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2017-2020. Odnaleziono dwanaście wytycznych klinicznych: Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2020 r., European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) z 2019 r., World Health Organization (WHO) z 2020 r., National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2020 r., American Diabetes Association (ADA) z 2021 r., American Association of Clinical Endocrinologists i American College of Endocrinology (AAACE/ACE) z 2020 r., Australian Diabetes Society (ADS) z 2020 r., American College of Physicians (ACP) z 2017/2018 r., ADA/EASD z 2019 r., Diabetes Canada (DC) z 2018 r., Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2017 r., International Diabetes Federation (IDF) z 2017 r.

Rekomendacje polskie (PTD), podobnie jak pozostałe rekomendacje zagraniczne, są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Podstawą poprawy stanu zdrowia jest postępowanie niefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina. Wszystkie rekomendacje wskazują, że wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące.

Podsumowując zalecenia, większość wytycznych odnosi się do możliwości zastosowania agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów. Według PTD agoniści receptora GLP-1 preferowani są już na początkowym etapie leczenia przy nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania, u osób z nasiloną otyłością. SIGN zaleca GLP-1 u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg / m² (lub odpowiednik skorygowany o pochodzenie etniczne) w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub oba) jako terapia trzeciego lub czwartego rzutu, gdy nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii za pomocą tych leków.

NICE zaleca stosowanie agonisty receptora GLP-1 dopiero w przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej innymi lekami, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika u pacjentów z:

- BMI ≥ 35 kg/m² lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością lub
- BMI < 35 kg/m², oraz dla których terapia insulinowa miałaby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utrata masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom współistniejącym z otyłością.

Jednocześnie NICE zaleca kontynuację leczenia GLP-1 tylko wtedy, gdy wystąpi korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol / mol [1,0%] HbA1c i utrata masy ciała o co najmniej 3% względem początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).

Również IDF zaleca stosowanie agonistów receptora GLP-1 przy nietolerancji metforminy oraz w terapii skojarzonej i trójlekowej, gdy głównym problemem jest nadwaga. Także według AACE/ACE agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) posiadają silne właściwości obniżania stężenia HbA1c, leczenie nimi jest zwykle związane z utratą masy ciała oraz redukcją lipidów i ciśnienia krwi.

Wytyczne kanadyjskie DC z 2018 r. nie wymieniają semaglutynu wśród agonistów receptora GLP-1 w zaleceniach, gdyż semaglutyd otrzymał zgodę Health Canada po ich opublikowaniu. Niemniej jednak wskazują, iż agoniści receptora GLP-1 zaleceni są w terapii skojarzonej (także insuliną) oraz przed rozpoczęciem leczenia insuliną lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała.

Odnalezione wytyczne odnoszą się również do miejsca terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób.

PTD zaleca wczesną terapię skojarzoną metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 *u każdego pacjenta powyżej celu terapeutycznego lub schorzeniami towarzyszącymi: miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową.*

Według ADA/EASD decyzja o leczeniu za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 w celu redukcji wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, śmierci z powodów sercowo-naczyniowych lub nasilenia przewlekłej choroby nerek powinna być rozważana niezależnie od początkowej wartości HbA1c lub indywidualnej docelowej wartości HbA1c. Wytyczne ADA/EASD wskazują, że u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, w terapii skojarzonej z metforminą preferowane są leki z grupy agonistów receptora GLP-1. Dodatkowo ADA/EASD zaleca w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego stosowanie agonistów receptora GLP-1 także u chorych bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, przy obecności wskaźników wysokiego ryzyka.

Wytyczne ESC/EASD zalecają stosowanie semaglutynu u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (CV), w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV oraz u chorych z niewydolnością serca a także przy eGFR >30 ml/min/1,73 m².

Także wytyczne SIGN z 2017 r. wskazują, że u osób z rozpoznaną chorobą układu krążenia, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (obecnie liraglutyd), które mają udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe.

Również w opinii IDF z 2017 r. m.in. długodziałający agoniści receptora GLP1 (liraglutyd i semaglutyd) wykazały znaczące zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych. co może zostać uwzględnione przy wyborze leku obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego

Wytyczne kanadyjskie DC z 2018 r. nie wymieniają semaglutynu wśród agonistów receptora GLP-1 w zaleceniach, gdyż semaglutyd otrzymał zgodę Health Canada po ich opublikowaniu. Niemniej jednak wskazują, iż agoniści receptora GLP-1 zaleceni są u chorych z chorobą sercowo-naczyniową, u których nie osiągnięto celu glikemicznego oraz z eGFR>30 ml/min/1,73 m² z uwagi na potwierdzoną korzyść sercowo-naczyniową w celu redukcji ryzyka wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wytyczne amerykańskie (ADA) z 2021 preferują m.in. agonistę receptora GLP-1 w terapii skojarzonej u pacjentów ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca.

Także zalecenia AACE/ACE z 2020 r. wskazują, iż u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i / lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 jako alternatywę dla metforminy.

Wytyczne australijskie ADS z 2020 r. zalecają stosowanie agonistów receptora GLP-1 w leczeniu skojarzonym w drugiej i trzeciej linii leczenia a także zamiast DPP-4 (z uwzględnieniem obecności lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, hipoglikemii), z uwagi na to, że w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem / rozpoznaną CVD badania wykazały poprawę poważnych niepożądanych sercowo-naczyniowych punktów końcowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca podczas stosowania SGLT-2, GLP-1 oraz metforminy.

Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia w terapii dwu- (PTD, SIGN, AACE/ACE) i trójlekowej (PTD, AACE/ACE) oraz insulinoterapii prostej i złożonej (PTD, AACE/ACE 2020, ADS 2020, SIGN 2017). Terapię agonistą receptora GLP-1 należy także rozważyć jako alternatywę dla insuliny u osób, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy było niewystarczające (SIGN 2017). Również wytyczne ADA 2021 wskazują, że zamiast insuliny preferowane jest zastosowanie agonisty GLP-1.

Jedynie zalecenia WHO 2020 nie odnoszą się do stosowania agonistów receptora GLP-1 w terapii cukrzycy. W zaleceniach zamieszczono jedynie informację, iż w przypadku potrzeby dalszego postępowania leczniczego, zalecana jest konsultacja specjalistyczna.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 2.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2020 (Polska) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2</p> <p><i>Farmakologiczne obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwkrwotoczowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). (...) Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3–6 miesiącach do kolejnego etapu.</i></p> <p><i>U chorych na cukrzycę ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA_{1c} wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). [A]. (...) U osób w starszym wieku i w sytuacji współistnienia schorzeń towarzyszących, jeśli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. W przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyte zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi; HbA_{1c} ≤ 8,0% (≤ 64 mmol/mol).</i></p> <p>Etapy leczenia:</p> <p>1. Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia metforminą [A], modyfikacja stylu życia (aktywność fizyczna, redukcja masy ciała); • przy nietolerancji metforminy / przeciwwskazań do jej stosowania możliwe zastosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu), lub inhibitorów α-glukozydazy (akarbozy). Leki inkretynowe i inhibitor SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca; • <i>wczesna terapia skojarzona metforminą i fioletynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być rozważana u każdego pacjenta powyżej celu terapeutycznego lub schorzeniami towarzyszącymi – miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową.</i> [A] <p>2. Terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1 [A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego lub pochodnej sulfonilomocznika, lub agonisty PPAR-γ (z uwzględnieniem schorzeń towarzyszących, w pierwszym rzędzie zdiagnozowanej choroby układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłej choroby nerek, współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta, [E]). U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinny to być w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe: niektóre inhibitory SGLT-2 i niektóre leki z grupy agonistów receptora GLP-1 [A]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek preferowane są fioletyny i agoniści receptora GLP-1 [A]. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. W przypadku współistnienia otyłości preferowane są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-γ. Najłatwiej dostępne pod względem ekonomicznym są pochodne sulfonilomocznika i agonista PPAR-γ, akarboza. • modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-γ). Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach, co powyżej. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej. • modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (z zastosowaniem insuliny bazowej: insulina NPH, analog długodziałający różne modele) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. [B] • modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (gliptyny, pioglitazonu, fioletyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. [B]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>Nie istnieją specyficzne przeciwwskazania do stosowania inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, inhibitora α-glukozydazy, agonisty PPAR-γ, inhibitorów SGLT-2 u osób > 65. roku życia, leki te mogą być szczególnie korzystne w tej grupie wiekowej ze względu na znane ryzyko hipoglikemii. Nie należy stosować agonisty PPAR-γ u osób z niewydolnością serca.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <p>System klasyfikacji dowodów z badań naukowych (na podstawie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego)</p> <table border="1" data-bbox="379 450 1431 1249"> <thead> <tr> <th data-bbox="379 450 501 510">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="501 450 1431 510">Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="379 510 501 831">A</td> <td data-bbox="501 510 1431 831"> <p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej, · Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych, <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej, · Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 831 501 992">B</td> <td data-bbox="501 831 1431 992"> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, · Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control).</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 992 501 1216">C</td> <td data-bbox="501 992 1431 1216"> <p>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, · Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), · Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1216 501 1249">E</td> <td data-bbox="501 1216 1431 1249">Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	Poziom dowodów	Opis	A	<p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej, · Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych, <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej, · Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. 	B	<p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, · Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control).</p>	C	<p>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, · Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), · Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p>	E	Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.
Poziom dowodów	Opis										
A	<p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej, · Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych, <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej, · Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. 										
B	<p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, · Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control).</p>										
C	<p>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, · Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), · Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p>										
E	Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.										
Kolegium Lekarzy Rodzinnych i PTD 2019 (Polska)	Wytyczne przedstawiają zalecenia postępowania przy cukrzycy typu 2 dla lekarzy POZ na podstawie wytycznych PTD z 2019 r. Z uwagi na to, że obecnie obowiązuje aktualniejsza wersja wytycznych PTD z 2020 r. odstąpiono od ich przedstawienia.										
ESC/EASD 2019 (Europa) Konflikt interesów: przedstawiono informacje	<p>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą</p> <p>U większości dorosłych docelowa wartość HbA_{1c} wynosi <7,0% (<53 mmol/mol). W indywidualnych przypadkach można zalecać bardziej restrykcyjną docelową wartość HbA_{1c} <6,5% (<48 mmol/mol), o ile można ją osiągnąć bez istotnej hipoglikemii lub innych działań niepożądanych. U chorych starszych może być właściwa mniej restrykcyjna docelowa wartość HbA_{1c} <8,0% (<64 mmol/mol) lub $\leq 9,0\%$ (≤ 75 mmol/mol).</p> <p>Leczenie obniżające glikemię w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD) lub z bardzo dużym / dużym ryzykiem sercowo – naczyniowym (CV), w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). • Empagliflozyna jest zalecana u chorych ze współwystępującą CVD, w celu redukcji ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). • Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). • Liraglutyd jest zalecany u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). • Saksagliptyny nie zaleca się u chorych obciążonych dużym ryzykiem HF. • Należy rozważyć stosowanie metforminy u chorych z nadwagą, u których nie występuje CVD lub którzy są obciążeni umiarkowanym ryzykiem CV (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C). 										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																														
	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrolę glukemii za pomocą insulinoterapii należy rozważyć u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) z istotną hiperglukemią (>10 mmol/l lub >180 mg/dl), dostosowując docelowe wartości glikemii do chorób towarzyszących (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C). <p>Leczenie redukujące ryzyko niewydolności serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę) zaleca się w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). • Należy rozważyć metforminę u chorych ze współwystępującą niewydolnością serca, jeżeli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73 m² (• Agoniści receptora GLP-1 (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd oraz dulaglutyd) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można rozważyć ich stosowanie u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A). • Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można rozważyć ich stosowanie u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B). • Można rozważyć stosowanie insulinoterapii u chorych zaawansowaną skurczową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C). • Nie zaleca się tiazolidynedionów (pioglitazonu i rozyglitazonu) u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A). • Nie zaleca się saksagliptyny u chorych obciążonych dużym ryzykiem niewydolności serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów B). <p>Leczenie przewlekłej choroby nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie Inhibitorami SGLT-2 wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i zaleca się je przy eGFR mieszczącej się w zakresie 30–90 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia I, poziom dowodów B) • Leczenie z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd i semaglutyd) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć przy eGFR >30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B) <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="379 1059 1433 1601"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Stosowane wyrażenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne</td> <td>zaleca się / jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu</td> <td>należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie</td> <td>można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>nie zaleca się</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Poziom wiarygodności danych naukowych</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td colspan="2">dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td colspan="2">dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td colspan="2">uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania:</i> ESC</p>	Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia	I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne	zaleca się / jest wskazane	II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne		IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć	IIb	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć	III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się	Poziom wiarygodności danych naukowych			A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz		B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji		C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów	
Klasa zaleceń	Definicja	Stosowane wyrażenia																													
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne	zaleca się / jest wskazane																													
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne																														
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu	należy rozważyć																													
IIb	użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie	można rozważyć																													
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	nie zaleca się																													
Poziom wiarygodności danych naukowych																															
A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz																														
B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji																														
C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów																														
<p>WHO 2020 (międzynarodowe)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monoterapia metforminą. Metformina nie powoduje przyrostu masy ciała ani hipoglikemii i jest zalecanym leczeniem początkowym dla osób, które nie osiągają pożądanej kontroli glikemii poprzez dietę i aktywność fizyczną. 2. Sulfonilomocznik drugiej generacji (najlepiej gliklazyd) może być stosowany jako leczenie początkowe, gdy metformina jest przeciwwskazana (przewlekła choroba nerek, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, osoby nadużywające alkoholu, osoby z kwasicią mleczanową w wywiadzie) lub nie jest tolerowana (może powodować przyrost masy ciała lub hipoglikemię). 3. Nie wykazano, aby inne leki były lepsze od metforminy lub pochodnych sulfonilomocznika pod względem kontroli glikemii i długoterminowych wyników leczenia jako leczenie początkowe. <p>Intensyfikacja leczenia:</p> <p>Metformina i pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji (najlepiej gliklazyd). Pacjentom z hiperglukemią i objawami choroby należy podać pochodną sulfonilomocznika lub skierować na leczenie insuliną.</p>																														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku braku kontroli glikemii za pomocą metforminy i sulfonilomocznika zaleca się leczenie insuliną lub dodanie insuliny ludzkiej (nie zaleca się rutynowego stosowania analogów insuliny, ponieważ są droższe niż insulina ludzka i istnieje znaczna niepewność co do korzyści z ich stosowania, zwłaszcza u osób z cukrzycą typu 2). W przypadku braku możliwości zastosowania insuliny (np. cena, problem z podawaniem) można dodać inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion, ale nie są one zalecane do rutynowego stosowania ze względu na wysokie koszty i niepewność co do korzyści z ich stosowania, z wyjątkiem inhibitorów SGLT-2.</p> <p>U większości dorosłych docelowa wartość HbA1c wynosi 7,0% (53 mmol/mol). U osób z częstą ciężką hipoglikemią, zaawansowanymi powikłaniami lub krótką oczekiwaną długością życia wartość HbA1c może ulec obniżeniu (np. do <8% lub <64 mmol / mol).</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do agonistów receptora GLP-1, przypadku potrzeby dalszego postępowania leczniczego, wytyczne odsyłają do specjalistycznej opieki zdrowotnej.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> US Centers for Disease Control and Prevention</p>
<p>ADA EASD 2019 (międzynarodowe) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Wytyczne uzależniają dobór leków przeciwcukrzycowych w zależności od występowania powikłań naczyniowych cukrzycy (choroby układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycowej choroby nerek), których obecność stanowi wskazanie do włączenia inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy. W przypadku wartości HbA1c powyżej normy, zaleca się stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy. Takie postępowanie jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.</p> <p>Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność chorób współistniejących, ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała; a także bezpieczeństwo, tolerancję i koszty. Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.</p> <p>Współwystępująca choroba sercowo-naczyniowa (CVD) jest silnym wskazaniem do leczenia agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2</p> <p>U osób wysokiego ryzyka decyzja o leczeniu za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 w celu redukcji wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, śmierci z powodów sercowo-naczyniowych lub nasilenia przewlekłej choroby nerek powinna być rozważana niezależnie od początkowej wartości HbA1c lub indywidualnej docelowej wartości HbA1c.</p> <p>U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (np. zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), gdzie wystąpienie poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest największym zagrożeniem, poziom dowodów na uzyskanie korzyści w tym zakresie jest największy w przypadku stosowania agonistów receptora GLP-1.</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, można również rozważyć stosowanie agonistów receptora GLP-1 także u chorych bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, przy obecności wskaźników wysokiego ryzyka, w szczególności wieku ≥ 55 lat oraz zwężenie tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych $> 50\%$, przerost lewej komory, eGFR $< 60 \text{ ml min}^{-1} [1,73 \text{ m}]^{-2}$ lub albuminuria.</p> <p>Dla pacjentów z/lub bez rozpoznanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej ale z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa $< 45\%$) lub przewlekłą chorobą nerek (eGFR 30 do $\leq 60 \text{ ml min}^{-1} [1,73 \text{ m}]^{-2}$ lub UACR $> 30 \text{ mg / g}$, szczególnie UACR $> 300 \text{ mg / g}$), poziom dowodów na uzyskanie korzyści jest największy w przypadku inhibitorów SGLT2.</p> <p>Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z niewydolnością serca, szczególnie z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego i śmierci z powodów sercowo-naczyniowych.</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT-2 w celu zapobiegania progresji przewlekłej choroby nerek, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego i śmierci z powodów sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> ADA i EASD</p>
<p>IDF 2017 (międzynarodowe) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Metformina w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru. W przypadku jej nietolerancji zaleca się inne leki obniżające stężenie glukozy, pochodne sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu / gliburydu), inhibitor α-glukozydazy lub inhibitor DPP4, a gdy głównym problemem jest nadwaga należy rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 jako pierwszą opcję.</p> <p>Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od skojarzenia metforminy i innego leku obniżającego stężenie glukozy, gdy wyjściowa wartość HbA1c wynosi od 1% do 2% powyżej docelowej wartości. Preferowanymi kombinacjami może być metformina plus pochodne sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu / gliburydu), inhibitor DPP4 lub inhibitor SGLT2.</p> <p>Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od zastosowania samej insuliny lub w połączeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy u niestabilnych chorych, z objawami ostrej dekomensacji (odwodnienie, ostra utrata masy ciała, ostra choroba, bardzo wysoki poziom glukozy i obecność ketonów).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kiedy monoterapia metforminą lub innym lekiem jest niewystarczająca, należy rozważyć dodanie drugiego leku obniżającego stężenie glukozy. Najlepszym wyborem jest pochodna sulfonilomocznika (oprócz glibenklamidu / gl burydu), inhibitor DPP4 lub inhibitor SGLT2. Można również zastosować inhibitory α-glukozydazy. Agonista receptora GLP1 jest zalecany, jeśli priorytetem jest utrata masy ciała, a lek jest niedrogi.</p> <p>Zaleca się uwzględnienie profilu pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania choroby) przy wyborze najlepszego leku obniżającego stężenie glukozy.</p> <p>Terapia trójlekowa jest zalecana w przypadku niedostatecznej efektywności leczenia dwoma lekami. Najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała. Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.</p> <p>Empagliflozyna, kanagliflozyna oraz długodziałający agonista receptora GLP1 (liraglutyd i semaglutyd), wykazały znaczące zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, co może zostać uwzględnione przy wyborze leku obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> IDF</p>
<p>ADA 2021 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Metformina zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2. (siła zaleceń A)</p> <p>Terapia metforminą powinna być kontynuowana dopóki jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana; inne leki, włączając w to insulinę, powinny być dołączane do terapii metforminą. (siła zaleceń A)</p> <p>Wczesne zastosowanie terapii skojarzonej w celu przedłużenia czasu do niepowodzenia leczenia można rozważyć u niektórych pacjentów jako rozpoczęcie leczenia. (siła zaleceń A)</p> <p>Wczesne wprowadzenie insuliny powinno być rozważone, jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1c (>10% (86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi (≥ 300 mg/dl [$16,7$ mmol/l]) są bardzo wysokie. (siła zaleceń E)</p> <p>Przy wyborze leku należy kierować się stanem pacjenta i uwzględnić jego wpływ na schorzenia sercowo-naczyniowe i choroby nerek, ewentualną skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt, ryzyko działań niepożądanych i preferencje pacjentów. (siła zaleceń E)</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca, rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy jako część schematu leczenia obniżającego poziom glukozy z uwzględnieniem czynników specyficznych dla pacjenta. (siła zaleceń A)</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli to możliwe, zamiast insuliny preferowany jest agonista GLP-1. (siła zaleceń A)</p> <p>Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów terapii. (siła zaleceń A)</p> <p>Schemat leczenia powinien podlegać regularnej ocenie (co 3 –6 miesięcy) i być dostosowany tak, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zaleceń E)</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> jak przy PTD 2020</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> ADA</p>
<p>AACE/ACE 2020 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Wybór terapii powinien być zindywidualizowany, w oparciu o cechy charakterystyczne zarówno pacjentów (początkowa wartość HbA1C, czas trwania cukrzycy, otyłość) jak i samych leków (skuteczność przeciwhiperglykemiczną; mechanizm działania; ryzyko wywołania hipoglikemii; przyrostu masy ciała; inne niekorzystne skutki; tolerancja; łatwość użycia; prawdopodobne przestrzeganie; koszt; bezpieczeństwo lub zmniejszenie ryzyka chorób serca, nerek lub wątroby).</p> <p>Wybór terapii zależy od stanu układu sercowo-naczyniowego, naczyniowo-mózgowego i nerek u pacjenta. Zwykle wymagana jest terapia skojarzona, która powinna obejmować leki o uzupełniających się mechanizmach działania.</p> <p>Leczenie metforminą jest związane z niskim ryzykiem hipoglikemii, może sprzyjać niewielkiej utracie wagi i ma dobrą skuteczność przeciwhiperglykemiczną w dawkach od 1000 do 2000 mg / dobę. Jej działanie jest dość trwałe, a także zapewnia bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>Agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) posiadają silne właściwości obniżania stężenia HbA1c, leczenie nimi jest zwykle związane z utratą masy ciała oraz redukcją lipidów i ciśnienia krwi.</p> <p>Leczenie początkowe: u pacjentów z cukrzycą o niedawnym początku lub łagodną hiperglykemią (HbA1c <7,5%) zaleca się modyfikację stylu życia i metforminę.</p> <p>U pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i / lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 o udowodnionych korzyściach w przypadku takich chorób. Inne akceptowalne alternatywy dla metforminy w terapii początkowej obejmują inhibitory DPP-4 i tiazolidynodion, inhibitor alfa-glukozydazy, sulfonilomocznik w monoterapii dla wybranych pacjentów</p> <p>Etap II (HbA1c $\geq 7,5\%$-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): terapia skojarzona: jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA_{1c} poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminą (jeśli nie jest przeciwwskazana) i innego leku w kolejności od</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	<p>najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, DPP-4, tiazolidynodion, sulfonilomoczn k/glinidy, insulina bazowa, kolesewelam, bromokryptyna, inh bitor alfa-glukozydazy.</p> <p>U pacjentów z nietolerancją metforminy należy rozważyć zastosowanie dwóch leków o uzupełniających się mechanizmach działania z różnych klas. Do leczenia cukrzycy dostępne są kombinacje leków doustnych o ustalonej dawce (pojedyncza pigułka), w tym metformina i / lub inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, tiazolidynodion i sulfonilomocznik. Dostępne są również kombinacje agonistów receptora GLP-1 i insuliny podstawowej o ustalonych proporcjach</p> <p>Etap III (HbA1c $\geq 7,5\%$ lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): terapia trójlekowa (terapia dwulekowa (jak powyżej) + w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, tiazolidynodion, sulfonilomoczn k/glinidy, insulina bazowa, DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy).</p> <p>Etap IV (HbA1c $> 9,0\%$; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej) – należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych.</p> <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c $> 8,0\%$ i cukrzyca występuje u pacjenta od wielu lat (przyjmowanie dwóch leków hiperglikemicznych) 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><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>															
<p>ACP 2017/2018 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</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 intensyfikacji leczenia farmakologicznego rozważyć należy, jeżeli HbA1c $< 6,5\%$. Celem leczenia pacjentów powinno być zmniejszenie objawów hiperglikemii. Należy unikać brania pod uwagę tylko poziomu HbA1c u pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą niż 10 lat, spowodowaną wiekiem ≥ 80 lub występowaniem chorób przewlekłych.</p> <p>Metformina jest lekiem pierwszego rzutu, gdy konieczna jest terapia farmakologiczna w celu poprawy kontroli glikemii. (silne zalecenie; dane naukowe średniej jakości)</p> <p>Zaleca się (po omówieniu korzyści, skutków ubocznych i kosztów) dodania do metforminy sulfonilomocznika, tiazolidynodionu, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii, gdy rozważana jest druga terapia doustna. (zalecenie słabe; dane naukowe średniej jakości).</p> <p>Powyższe zalecenia ACP wytyczne nie wymieniają inhibitorów GLP-1, wskazując, że zostały one uwzględnione w przeglądzie AHRQ z 2016.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> ACP, przyjęto z klasyfikacji opracowanej przez GRADE.</p> <table border="1" data-bbox="379 1216 1431 1406"> <thead> <tr> <th data-bbox="379 1216 550 1305">Jakość dowodów</th> <th colspan="2" data-bbox="550 1216 1431 1249">Siła zaleceń</th> </tr> <tr> <th data-bbox="379 1249 550 1305"></th> <th data-bbox="550 1249 986 1305">Korzyści/ryzyko wyraźnie przewyższają ryzyko/korzyści</th> <th data-bbox="986 1249 1431 1305">Korzyści doskonale zrównoważone z ryzykiem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="379 1305 550 1339">Wysoka</td> <td data-bbox="550 1305 986 1339">silna</td> <td data-bbox="986 1305 1431 1339">słaba</td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1339 550 1373">Umiarkowana</td> <td data-bbox="550 1339 986 1373">silna</td> <td data-bbox="986 1339 1431 1373">słaba</td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1373 550 1406">Niska</td> <td data-bbox="550 1373 986 1406">silna</td> <td data-bbox="986 1373 1431 1406">słaba</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania:</i> ACP</p>	Jakość dowodów	Siła zaleceń			Korzyści/ryzyko wyraźnie przewyższają ryzyko/korzyści	Korzyści doskonale zrównoważone z ryzykiem	Wysoka	silna	słaba	Umiarkowana	silna	słaba	Niska	silna	słaba
Jakość dowodów	Siła zaleceń															
	Korzyści/ryzyko wyraźnie przewyższają ryzyko/korzyści	Korzyści doskonale zrównoważone z ryzykiem														
Wysoka	silna	słaba														
Umiarkowana	silna	słaba														
Niska	silna	słaba														
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Leczenie początkowe: metformina, a gdy jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, należy rozważyć wstępne leczenie inhibitorem dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4) lub pioglitazonem lub sulfonilomocznikiem. Leczenie pioglitazonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca, raka pęcherza i złamań kości. Znane czynniki ryzyka dla tych schorzeń, w tym podeszły wiek, należy dokładnie ocenić przed rozpoczęciem leczenia zgodnie z ChPL. Leczenie inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) może być właściwe dla niektórych chorych, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.</p> <p>Terapia skojarzona: jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA_{1c} poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy i inhibitora DPP-4 lub pioglitazonu lub pochodnej sulfonilomocznika.</p> <p>Niepowodzenie leczenia terapią dwulekową: terapia trójlekowa (metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik lub metformina, pioglitazon i pochodna sulfonilomocznika) lub rozpoczęcie leczenia insuliną.</p> <p>W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminą, pochodną sulfonilomocznika i mimetykiem glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z BMI ≥ 35 kg/m² lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością lub • z BMI < 35 kg/m² oraz dla których terapia insulinowa miałaby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utrata masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom współistniejącym z otyłością. 															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się kontynuację leczenia GLP-1 tylko wtedy, gdy wystąpi korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol / mol [1,0%] HbA1c i utrata masy ciała o co najmniej 3% względem początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).</p> <p>GLP-1 w połączeniu z insuliną można podawać wyłącznie przy kontroli specjalisty.</p> <p>Zalecenia NICE dotyczące inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), mimetyków glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i pochodnych sulfonylomocznika odnoszą się do każdej z tych grup leków na poziomie klasy.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>
<p>ADS 2020 (Australia)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Terapią pierwszej linii jest metformina, a gdy jest przeciwwskazana/nietolerowana, wytyczne zalecają sulfonylomocznik, insulinę i rzadziej stosowane: akarboza lub inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion.</p> <p>Jeżeli docelowy poziom HbA1c nie zostanie osiągnięty po 3 miesiącach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Druga linia leczenia: przy wyborze leku drugiego rzutu należy kierować się względami klinicznymi (obecność lub wysokie ryzyko choroby układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, hipoglikemii), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami. Zalecane są inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, sulfonylomocznik. GLP-1, alternatywnie insulina i rzadziej stosowane akarboza lub tiazolidynodion. • Trzecia linia leczenia: należy podać dodatkowy lek doustny lub GLP-1 lub insulinę. Przy wyborze leku trzeciego rzutu należy kierować się względami klinicznymi, jak powyżej. Uwaga: kombinacje niezatwierdzone przez PBS obejmują GLP-1 z SGLT-2 lub GLP-1 z insuliną. Należy rozważyć odstawienie jakiegokolwiek leku drugiej linii, który nie zmniejszył HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne. Zalecane leki jak przy drugiej linii leczenia. <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeśli stosujesz metforminę + sulfonylomocznik + DPP-4, rozważ dodanie SGLT2 lub zamianę DPP-4 na GLP-1 lub SGLT2. - Jeśli stosujesz metforminę + DPP-4 + SGLT-2, rozważ dodanie sulfonylomocznika lub insuliny. - Jeśli stosujesz GLP-1 (eksenatyd), rozważ dodanie insuliny. - Jeśli stosujesz insulinę podstawową, rozważ dodanie SGLT2 i GLP-1 lub insuliny w bolusie. - Rozważ przerwanie leczenia trzeciego rzutu, który nie zmniejszył HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne. <p>W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem / rozpoznaną CVD badania wykazały poprawę poważnych niepożądanych sercowo-naczyniowych punktów końcowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) / HF podczas stosowania SGLT-2, GLP-1 oraz metforminy.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>
<p>RACGP 2020 (Australia)</p>	<p>Z uwagi na to, że autorzy powołują się na wytyczne Diabetes Canada 2018 (uwzględnione poniżej), odstąpiono od ich przedstawienia. Semaglutyd otrzymał zgodę Health Canada po opublikowaniu tych wytycznych, stąd nie jest tutaj wymieniany.</p>
<p>DC 2018 (Kanada)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Leczenie osób z cukrzycą typu 2</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nowo zdiagnozowani pacjenci: terapią pierwszego rzutu jest metformina z uwagi na niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała (A, 1A). Jeśli wartości HbA1c są $\geq 1,5\%$ powyżej wartości docelowej w momencie rozpoznania, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia metforminą w skojarzeniu z drugim lekiem przeciwhiperglykemicznym, aby zwiększyć prawdopodobieństwo obniżenia HbA1c. (B, 2) <p>Osoby z dekomensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinny otrzymywać insulinę z metforminą lub bez metforminy w celu wyrównania względnego niedoboru insuliny (D, konsensus)</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Pacjenci, u których stosowane leki nie pozwalają na osiągnięcie docelowej wartości HbA1c: <p>W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperglykemicznego w ciągu 3-6 miesięcy (D, konsensus).</p> <p>Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty, należy dodać do stosowanej terapii lek z innej klasy. Wybór powinien być zindywidualizowany (B, 2).</p> <p>U dorosłych chorych z chorobą sercowo-naczyniową, u których nie osiągnięto celu glikemicznego oraz z eGFR > 30 ml/min/1,73 m² należy rozważyć dodanie leku przeciwhiperglykemicznego z potwierdzoną korzyścią sercowo-naczyniową w celu redukcji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (A, 1A dla empagliflozyny, A, 1A dla liraglutynu, C, 2 dla kanagliflozyny); - hospitalizacji z powodu niewydolności serca (B, 2 dla empagliflozyny, C, 2 dla kanagliflozyny); - progresji nefropatii (B, 2 dla empagliflozyny, C, 3 dla kanagliflozyny). <p>U dorosłych chorych bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) i/lub inhibitora SGLT-2 jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
	<p>celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub przyrostu masy ciała (A, 1A).</p> <p>U dorosłych chorych z dekompenacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (D, konsensus).</p> <p>Insulina może być stosowana w dowolnym momencie leczenia (D, konsensus).</p> <p>W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub przyrostu masy ciała (B, 2).</p> <p>U dorosłych chorych leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (D, konsensus):</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolus (C, 3); - dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (A, 1A); - dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (A, 1A). <p>W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej w celu poprawy kontroli glikemii (B, 2).</p> <p>Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (D, konsensus).</p> <p>Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (D, konsensus).</p> <p>U chorych z nadwagą lub otyłością można rozważyć zastosowanie leków kontrolujących wagę w celu promowania utraty wagi i poprawy kontroli glikemii (A, 1A dla liraglutynu i orlistatu).</p> <p>U chorych z nadwagą lub otyłością przy wyborze farmakoterapii należy wziąć pod uwagę wpływ leków przeciwhiperglikemicznych na masę ciała (D, konsensus).</p> <p>U chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, u których nie można osiągnąć docelowych wartości glikemii przy zastosowaniu istniejących leków przeciwhiperglikemicznych i przy eGFR > 30 ml / min / 1,73 m², w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych należy dodać lek przeciwhiperglikemiczny o udowodnionej skuteczności (A, 1A dla empagliflozyny i liraglutynu; C, 2 dla kanagliflozyny). Zaleca się też u tych chorych inhibitor SGLT-2 z wykazaną redukcją hospitalizacji z powodu niewydolności serca w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zawału serca (B, 2 dla empagliflozyny; C, 2 dla kanagliflozyny) a także inhibitor SGLT-2 o udowodnionych korzyściach dla nerek w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii (B, 2 dla empagliflozyny; C, 3 dla kanagliflozyny).</p> <p>Semaglutyd otrzymał zgodę Health Canada po opublikowaniu tych wytycznych, stąd nie jest tutaj wymieniany.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="379 1361 1431 1977"> <thead> <tr> <th data-bbox="379 1361 480 1417">Siła zaleceń</th> <th colspan="2" data-bbox="480 1361 1431 1417">Jakość dowodów (badania diagnostyczne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="379 1417 480 1630">A</td> <td data-bbox="480 1417 619 1630">1</td> <td data-bbox="619 1417 1431 1630"> a) Niezależna interpretacja wyników badań (bez znajomości wyniku diagnostycznego lub złotego standardu) b) Niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku badania) c) Wybór osób podejrzanych (ale nieznanymi) mających zaburzenie d) Powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego e) Co najmniej 50 pacjentów z zaburzeniem i 50 pacjentów bez zaburzenia </td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1630 480 1664">B</td> <td data-bbox="480 1630 619 1664">2</td> <td data-bbox="619 1630 1431 1664">Spełnia 4 kryteria z poziomu 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1664 480 1697">C</td> <td data-bbox="480 1664 619 1697">3</td> <td data-bbox="619 1664 1431 1697">Spełnia 4 kryteria z poziomu 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1697 480 1753">D</td> <td data-bbox="480 1697 619 1753">4 lub konsensus</td> <td data-bbox="619 1697 1431 1753">Spełnia 1 lub 2 kryteria z poziomu 1</td> </tr> <tr> <th data-bbox="379 1753 480 1809">Siła zaleceń</th> <th colspan="2" data-bbox="480 1753 1431 1809">Jakość dowodów (badania dotyczące leczenia i zapobiegania)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="379 1809 480 1977">A</td> <td data-bbox="480 1809 619 1977">1A</td> <td data-bbox="619 1809 1431 1977"> Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości RCT a) kompleksowe wyszukiwanie dowodów b) autorzy unikali stronniczości przy wyborze artykułów do włączenia c) autorzy ocenili każdy artykuł pod względem ważności d) jasne wnioski poparte danymi i odpowiednimi analizami </td> </tr> </tbody> </table>	Siła zaleceń	Jakość dowodów (badania diagnostyczne)		A	1	a) Niezależna interpretacja wyników badań (bez znajomości wyniku diagnostycznego lub złotego standardu) b) Niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku badania) c) Wybór osób podejrzanych (ale nieznanymi) mających zaburzenie d) Powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego e) Co najmniej 50 pacjentów z zaburzeniem i 50 pacjentów bez zaburzenia	B	2	Spełnia 4 kryteria z poziomu 1	C	3	Spełnia 4 kryteria z poziomu 1	D	4 lub konsensus	Spełnia 1 lub 2 kryteria z poziomu 1	Siła zaleceń	Jakość dowodów (badania dotyczące leczenia i zapobiegania)		A	1A	Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości RCT a) kompleksowe wyszukiwanie dowodów b) autorzy unikali stronniczości przy wyborze artykułów do włączenia c) autorzy ocenili każdy artykuł pod względem ważności d) jasne wnioski poparte danymi i odpowiednimi analizami
Siła zaleceń	Jakość dowodów (badania diagnostyczne)																					
A	1	a) Niezależna interpretacja wyników badań (bez znajomości wyniku diagnostycznego lub złotego standardu) b) Niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku badania) c) Wybór osób podejrzanych (ale nieznanymi) mających zaburzenie d) Powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego e) Co najmniej 50 pacjentów z zaburzeniem i 50 pacjentów bez zaburzenia																				
B	2	Spełnia 4 kryteria z poziomu 1																				
C	3	Spełnia 4 kryteria z poziomu 1																				
D	4 lub konsensus	Spełnia 1 lub 2 kryteria z poziomu 1																				
Siła zaleceń	Jakość dowodów (badania dotyczące leczenia i zapobiegania)																					
A	1A	Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości RCT a) kompleksowe wyszukiwanie dowodów b) autorzy unikali stronniczości przy wyborze artykułów do włączenia c) autorzy ocenili każdy artykuł pod względem ważności d) jasne wnioski poparte danymi i odpowiednimi analizami																				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
			LUB odpowiednio zaprojektowane RCT z wystarczającą mocą, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy a) pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych b) kontynuacja co najmniej w 80% zakończona c) pacjenci i badacze byli zaślepieni na leczenie e) wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik zainteresowania
	A	1B	nierandomizowane badanie kliniczne lub badanie kohortowe z niepodważalnymi wynikami
	B	2	RCT lub systematyczny przegląd, który nie spełnia kryteriów poziomu 1
	C	3	Badanie kliniczne bez randomizacji lub badanie kohortowe; systematyczny przegląd lub metaanaliza badań poziomu 3
	D	4	Inne
<i>Źródło finansowania:</i> brak			
SIGN 2017 Konflikt interesów: przedstawiono informacje	<p>Wytyczne podkreślają, że osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Cel powinien być ustalany indywidualnie.</p> <p>Metforminę należy rozważyć jako opcję pierwszego rzutu leczenia doustnego. W przypadku jej nietolerancji lub przeciwwskazań zaleca się rozważenie zastosowania sulfonilomocznika.</p> <p>U osób z rozpoznaną chorobą układu krążenia, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (obecnie liraglutyd), które mają udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe.</p> <p>Pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2 należy rozważyć jako leczenie uzupełniające drugiego rzutu do innych terapii doustnych oraz w potrójnej terapii doustnej (pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon, inhibitory DPP-4, GLP-1).</p> <p>Terapię agonistą receptora GLP-1 należy rozważyć u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg / m² (lub odpowiednik skorygowany o pochodzenie etniczne) w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub oba) jako terapią trzeciego lub czwartego rzutu, gdy nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii za pomocą tych leków.</p> <p>Terapię agonistą receptora GLP-1 należy także rozważyć jako alternatywę dla insuliny u osób, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy było niewystarczające.</p> <p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy leczeniu GLP-1 są nudności, wymioty i biegunka.</p> <p>Leczenie doustne metforminą powinno być kontynuowane, gdy rozpoczyna się terapię insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii.</p> <p>W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótko działające insuliny posiłkowe.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> wszystkie powyższe zalecenia są określone jako silne rekomendacje (grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że zdecydowanej większości ludzi interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej pożytku niż szkody).</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak</p>		

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ACE – American College of Endocrinology; ACP – American College of Physicians; ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); ADA – American Diabetes Association; ADS – Australian Diabetes Society; BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; CV – układ sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); DC – Diabetes Canada; DPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy; EASD – European Association for the Study of Diabetes; eGFR – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ESC – European Society of Cardiology; GLP-1 – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1*); HbA1c – hemoglobina glikowana; HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); IDF – International Diabetes Federation; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; insulina NPH – insulina izofanowa (ang. *neutral protamin Hagedorn*); PPAR – receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*); PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); SGLT-2 – inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy (ang. *sodium-glucose co-transporter-2*); SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*); WHO – World Health Organization

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nie uzyskano opinii eksperckich, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do jednej organizacji reprezentującej pacjentów z prośbą o opinię – Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Opinia Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków

Ekspert	Anna Śliwińska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją Ozempic, (semaglutidum) w omawianym wskazaniu	<i>Nie przewiduję</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Dodatkową grupą chorych, która mogłaby odnieść wymierne korzyści z leczenia Ozempic są pacjenci z niższym niż w opisie ocenianego wskazania refundacyjnego poziomem HbA1c, tzn. chorzy, u których poziom HbA1c wynosi ≥ 7, czyli wg wytycznych ich kontrola cukrzycy jest niezadowolająca.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Wydaje się, że nie ma takiej grupy chorych, która nie odniosłaby korzyści z leczenia semaglutylem. Jak najszybszy dostęp do tego leku przyniósłby wielu chorym na cukrzycę typu 2 wymierne korzyści zdrowotne w postaci wyrównania glikemii (przy niewielkim ryzyku hipoglikemii) i redukcji masy ciała, ważnej dla tak wielu chorych na cukrzycę typu 2. Dodatkowo, leczenie podawane jest raz w tygodniu, co ułatwia pacjentom kontrolowanie ciągłości leczenia i stanowi mniejsze obciążenie w codziennym życiu.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie wydaje się, żeby mogły istnieć problemy związane ze stosowaniem tego leku. Nie otrzymaliśmy dotąd żadnej informacji na temat ewentualnych problemów z przyjmowaniem Ozempic. Ponieważ leczenie semaglutylem wymaga podania leku tylko raz w tygodniu, jest dla chorych wygodne i nie zaburza rytmu dnia codziennego. Sygnały do nas docierające mówią raczej o ograniczeniu możliwości korzystania z refundowanego leczenia w związku z bardzo zawężonym obecnie kryterium refundacyjnym dla tego leku.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Aktualnie możliwe jest otrzymanie leczenia semaglutylem lub dulaglutylem, po leczeniu przez dłuższy czas co najmniej dwoma lekami doustnymi oraz po spełnieniu dodatkowych kryteriów dotyczących HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyklucza to z terapii tą grupą leków chorych, u których ich zastosowanie (np. po 1 leku doustnym lub z niższym poziomem HbA1c lub niższym BMI) pozwoliłoby uniknąć wielu powikłań związanych z cukrzycą a powodowanych niestosowaniem się do skomplikowanych schematów codziennego przyjmowania leków.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Jak wspomniano w odpowiedzi na pytanie nr 6, zmiana w systemie polegająca na rozszerzeniu możliwości stosowania Ozempic u chorych na wcześniejszym etapie choroby pozwoliłaby na utrzymanie ich w lepszym zdrowiu przez dłuższy czas. Wdrożenie leczenia, które nie kolidowałoby z codziennym życiem, pozwoliłoby na dobre kontrolowanie cukrzycy przy minimalnym obciążeniu chorych, ich rodzin i opiekunów. To z kolei przywróciłoby im poczucie normalności i kontroli nad własnym życiem i zdrowiem.</i>
Inne uwagi	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 116), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu cukrzyca są następujące substancje czynne:

- 14.1. Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich:
 - Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum,
 - Insulini injectio neutralis,
 - Insulinum aspartum,
 - Insulinum glulisinum,
 - Insulinum humanum,
 - Insulinum isophanum,
 - Insulinum lisprum,
 - Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis,
 - Insulinum lisprum, injectio neutralis.
- 14.3. Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin¹²
 - Insulinum degludecum
 - Insulinum degludecum + Insulinum aspartum,
 - Insulinum detemirum,
 - Insulinum glarginum.
- 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina:
 - Metformini hydrochloridum,
 - Metforminum.
- 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika:
 - Gliclazidum,
 - Glimepiridum,
 - Glipizidum.
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza,
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon,
- 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny¹³:
 - Canagliflozinum
 - Dapagliflozinum
 - Empagliflozinum
- 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1¹⁴:
 - Dulaglutidum
 - Semaglutidum

¹² Wskazanie: Cukrzyca typu 1 u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

¹³ Wskazanie refundowane: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

¹⁴ Wskazanie refundowane: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, **z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m²** oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu

Szczegółowe dane dotyczące produktów leczniczych objętych refundacją w zbliżonym wskazaniu co technologia wnioskowana przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane w zbliżonym* wskazaniu co substancja czynna semaglutyd

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Koszt NFZ + pacjent/PDD** [zł]	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny									
Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	6,16	05909991096106	160,38	168,40	184,94	178,14	30%	60,24
Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5,94	05909990975884	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44
Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	6,09	05909991138509	146,99	154,34	170,38	166,26	30%	54,00
252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1									
Trulicity, roztw. do wstrz., 1,5 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	13,87	05909991219161	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
Ozempic, roztw. do wstrz., 0,25 mg	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	12,86	05909991389901	322,92	339,07	360,05	360,05	30%	108,02
Ozempic, roztw. do wstrz., 0,5 mg	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	12,86	05909991389918	322,92	339,07	360,05	360,05	30%	108,02
Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg	1 wstrz.po 3 ml + 4 igły	12,86	05909991389956	322,92	339,07	360,05	360,05	30%	108,02

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PDD – przypisana dawka dobową; PO – poziom odpłatności; WLF – wysokość limitu finansowania; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

* Refundację produktów leczniczych z grupy limitowej 252.0 ograniczono do pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m², poza warunkiem występowania otyłości wszystkie pozostałe kryteria dla grup 251.0 oraz 252.0 są jednakowe.

** Dawkowanie przyjęte zgodnie z zapisami ChPL ww. leków:

Invokana: *Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg raz na dobę.*

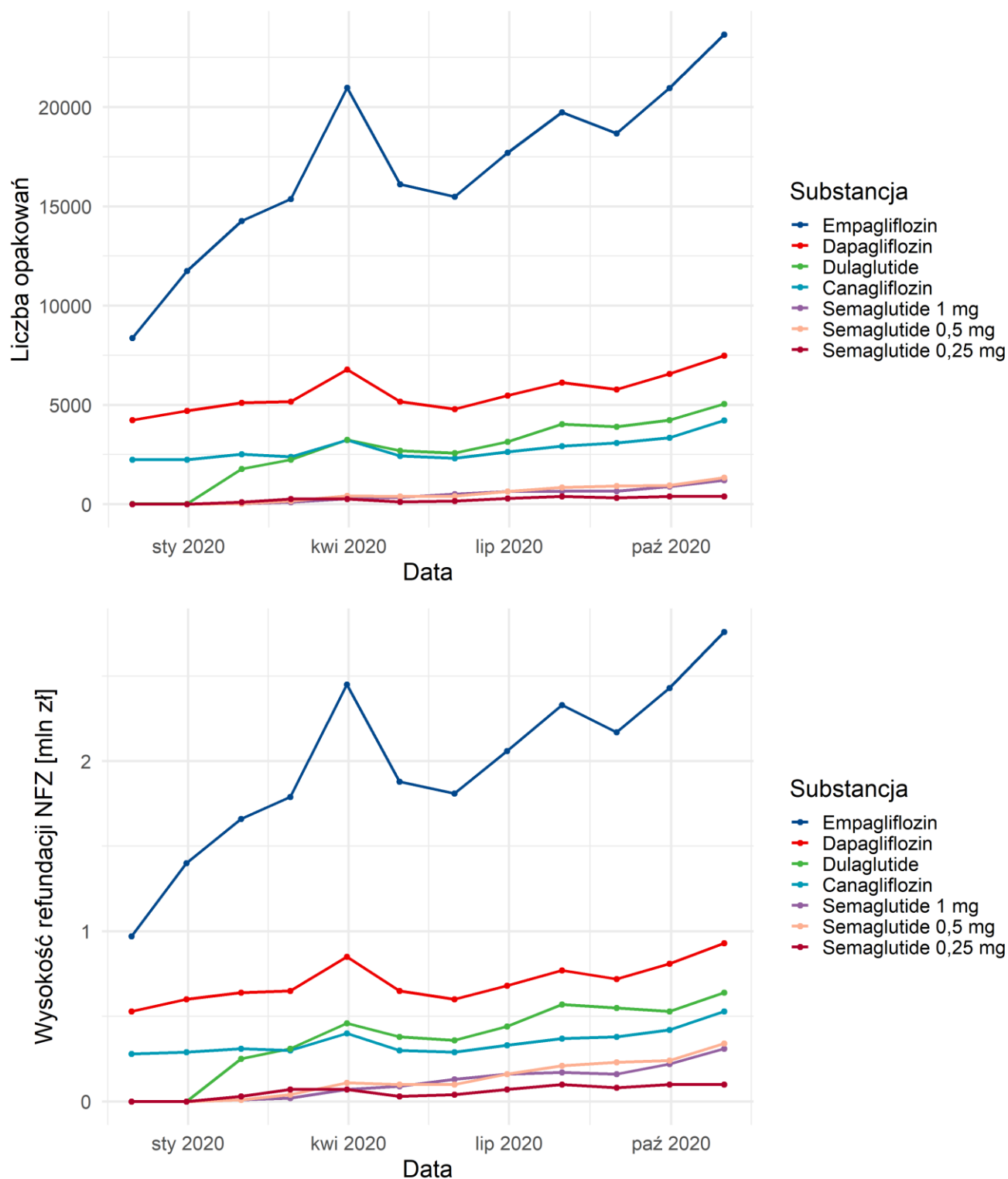
Forxiga: *Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.*

Jardiance: *Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.*

Trulicity: *W monoterapii: Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu. W leczeniu uzupełniającym: Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu. U osób szczególnie wrażliwych można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 1,5 mg dulaglutylu w 0,5 ml roztworu.*

Ozempic: *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.*

Z danych uzyskanych od NFZ za pierwsze półrocze 2020 r. wynika, iż liczebność populacji, u której zrefundowano produkt leczniczy z grupy z grupy limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1, wyniosła 3 826 pacjentów. Natomiast liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ogółem, u których zrefundowano co najmniej jeden produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, wyniosła 36 414 (szczegóły rozdział 3.3). Należy jednak zaznaczyć, że dane sprzedażowe wskazują, że sprzedaż ww. leków nadal rośnie, zatem ich udziały nie uległy stabilizacji (**Rycina 1**).



Rycina 1. Liczba zrefundowanych opakowań oraz wysokość refundacji produktów leczniczych z grup limitowych 251.0 oraz 252.0 w okresie listopad 2019 r. – październik 2020 r. (opracowano na podstawie danych z Komunikatów DGL – dane uzyskano z bazy danych IKAR pro¹⁵).

¹⁵ <https://ikarpro.pl/pl/#/> (data dostępu: 25.01.2021 r.); Komunikaty DGL publikowane są na stronie internetowej <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/local/nfz/about.php> (data dostępu: 25.01.2021 r.).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ozempic we wnioskowanym wskazaniu wskazał leki z grupy inhibitorów SGLT-2 oraz placebo (dostosowanie insulinoterapii). Poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>U chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² leki z grupy inhibitorów SGLT-2 stanowią podstawowy komparator.</p> <p>U chorych stosujących uprzednio insulinę bazową i jeden OAD, z BMI ≥ 30 kg/m², komparator stanowi intensyfikacja leczenia insuliną (dostosowanie insulinoterapii)</p>	<p><i>W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), glukagon, inhibitory SGLT-2 (fiozyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), agoniści receptora GLP-1 podawani podskórnio (semaglutyd, dulaglutyd), długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, degludec + aspart, detemir, glargine), pozostałe insuliny. (...)</i></p> <p><i>Glukagon zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu ciężkiej hipoglikemii, która może wystąpić u dzieci i dorosłych z cukrzycą, stosujących insulinę, a więc nie będzie stanowił komparatora dla semaglutylu podawanego podskórnio. (...)</i></p> <p><i>Agoniści PPAR-γ nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji, istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów oraz negatywną rekomendację dla rosiglitazonu (agonista PPAR-γ), leki z tej grupy nie zostały uwzględnione jako komparatory dla semaglutylu podawanego podskórnio. (...)</i></p> <p><i>Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym semaglutylu podawanego podskórnio. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla semaglutylu podawanego podskórnio. (...)</i></p> <p><i>Wnioskowane wskazanie dotyczy specyficznej grupy chorych, tj. chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym jako: choroba układu serco-naczyniowego i/lub czynniki ryzyka serco-naczyniowego.</i></p> <p><i>Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla agonistów receptora GLP-1 (w tym semaglutylu podawanego podskórnio; (...)) leki z tej grupy nie są finansowane w populacji chorych leczonych co najmniej 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m². W związku z tym dulaglutylu nie stanowi komparatora dla semaglutylu niniejszej analizie.</i></p> <p><i>Biorąc pod uwagę brak ograniczenia BMI we wskazaniu refundacyjnym dla inhibitorów SGLT-2, leki z tej grupy są finansowe w populacji chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi z BMI w zakresie 30-35 kg/m² i w związku z tym stanowią komparator podstawowy dla semaglutylu podawanego podskórnio.</i></p> <p><i>Wybór komparatorów konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² (brak refundacji agonistów receptora GLP-1) oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdecydowanie najczęściej stosowny</i></p> <p><i>Stąd w analizie przyjęto, że leki z grupy inhibitorów SGLT-2 stanowią podstawowy komparator w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. (...)</i></p> <p><i>U chorych stosujących uprzednio insulinę bazową i jeden OAD, z BMI ≥ 30 kg/m², komparator dla semaglutylu podawanego podskórnio stanowi intensyfikacja leczenia insuliną, tj. insulinoterapia złożona. Insulinoterapia złożona zgodnie z wytycznymi PTD z 2020 r. obejmuje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie do insuliny bazowej krótko-/szybkodziałającego preparatu insuliny przed głównym posiłkiem (model baza-plus), • wielokrotne wstrzyknięcie w modelu baza-bolus (insulinowa bazowa + przed posiłkami bolus preparatu krótko-/szybkodziałającego insuliny), • mieszanek insuliny ludzkiej/analog dwufazowy insuliny w 2 wstrzyknięciach. <p><i>Komparator dla semaglutylu podawanego podskórnio u chorych leczonych co najmniej ≥ 1 OAD i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m², stanowi intensyfikacja leczenia insuliną</i></p>	<p>Komentarz/uwagi pod tabelą</p>

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD 2020, w przypadku nieskuteczności monoterapii metforminą zaleca się modyfikację stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR-γ. Po nieskuteczności leczenia dwoma lekami antyglukemizującymi, zalecana jest terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT2, agonści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-γ). Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Z treści wnioskowanego wskazania wynika, iż dotyczy rozszerzenia istniejącego wskazania refundacyjnego ze względu na włączenie populacji chorych:

- leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m², oraz
- leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m² (czyli poszerza dostęp do semaglutylu jednocześnie o populację chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m², oraz znosi warunek stosowania semaglutylu u pacjentów przed włączeniem insuliny);

przy utrzymaniu warunku dotyczącego braku kontroli choroby (poziomu HbA_{1c}) oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego, oraz poprzez:

- zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy w całym zakresie wnioskowanego jak i refundowanego obecnie wskazania.

Wnioskowane rozszerzenie wskazania wpływa na całkowite jego brzmienie i należy rozpatrywać tę zmianę w kontekście wszystkich możliwych leków, których wskazania refundacyjne zawierają się we wskazaniu dla semaglutylu podanym we wniosku refundacyjnym, a nie dla jego poszczególnych fragmentów. Tym samym oprócz komparatorów uwzględnionych w analizach wnioskodawcy, tj. inhibitorów SGLT-2 (u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²) oraz intensyfikacji leczenia insuliną (u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²), wśród komparatorów powinien znaleźć się również dulaglutyd. Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego spowoduje szybszy dostęp dla pacjentów do leczenia za pomocą inhibitora GLP-1, stąd z uwagi na to, że refundowane wskazanie dla dulaglutylu zawiera się we wskazaniu wnioskowanym dla semaglutylu, dulaglutyd również jest możliwym komparatorem dla preparatu Ozempic.

Niemniej jednak, zgodnie z treścią przekazanego przez wnioskodawcę uzupełnienia: *W analizach jako komparator u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m² przyjęto inhibitory SGLT-2, a zatem przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.*

Należy również zwrócić uwagę na to, że zgodnie z AKL wnioskodawcy: *w badaniu SUSTAIN 5 zarówno semaglutyd, jak i placebo stosowane były jako terapia dodana do terapii insuliny bazowej, gdzie uczestnicy badania przyjmowali insulinę bazową i/lub insulinę glargine / insulinę detemir / insulinę degludec / insulinę NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d. Metformina stosowana była przez 83% pacjentów w badaniu, pozostałe 17% przyjmowali insulinę (grupa PLA) albo insulinę + semaglutyd (grupa SEM). Ponadto: U wszystkich chorych miareczkowanie insuliny oparte było na najniższym z trzech samodzielnie wykonanych kolejnych pomiarów stężenia glukozy we krwi zgodnie z protokołem. W miarę możliwości dawki insuliny i metforminy miały pozostać stabilne przez okres badania, z wyjątkiem zmniejszenia dawki z powodu hipoglikemii lub przekroczenia określonego poziomu stężenia glukozy we krwi. W tych przypadkach chorym proponowano intensyfikację terapii (tzw. leki ratunkowe). Wzrost podstawowej dawki insuliny był pierwszym wyborem leczenia ratunkowego. Warto tutaj podkreślić, że możliwość dostosowania insulinoterapii występowała we wszystkich ramionach badania.*

Ponadto należy zwrócić uwagę, iż definicja populacji docelowej przeglądu systematycznego w analizie klinicznej (AKL) jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wnioskodawca w AKL zakłada, iż pacjenci, których obejmuje wnioskowane wskazanie to chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej metforminą ± pochodną sulfonylomocznika. Tymczasem wskazanie refundacyjne nie doprecyzowuje, po których lekach hipoglikemizujących semaglutyd może być stosowany (cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym), a algorytm leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiony m.in. w wytycznych PTD, uwzględnia także inne doustne leki hipoglikemizujące. Według wytycznych klinicznych przy przeciwwskazaniu do stosowania metforminy możliwe jest stosowanie inhibitorów transportera sodowo-glukozowego (SGLT-2)

lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-4 (pioglitazonu), lub inhibitorów α -glukozydazy (akarbozy).

Według wnioskodawcy zawężenie definicji populacji docelowej jest prawidłowym podejściem, z uwagi na brak refundacji i ograniczony dostęp do leczenia za pomocą agonistów PPAR- γ i inhibitorów DPP-4, mniejszą skuteczność i małe zużycie akarbozy oraz założenie: (...) że *główną ścieżką terapeutyczną w praktyce klinicznej będzie dodanie pochodnej sulfonilomocznika po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym przyjęto, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obejmuje upraszczająco chorych leczonych MET+SUL*. Jednakże należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie zawiera ograniczeń co do rodzaju leków przeciwcukrzycowych stosowanych przed terapią semaglutydem, w związku z tym zawężenie kryterium selekcji jedynie do populacji pacjentów stosujących metforminę wydaje się niewłaściwe, gdyż potencjalnie ogranicza dostęp do danych o skuteczności i bezpieczeństwie semaglutydu zastosowanego u pacjentów stosujących inne leki poza metforminą.

Wybrane komparatory częściowo odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną. Poza lekami z grupy inhibitorów SGLT-2 oraz insulinoterapii we wnioskowanym wskazaniu może być także stosowany dulaglutyd.

Podsumowując, analitycy Agencji uważają wybrane komparatory za wystarczające dla oceny proponowanej technologii medycznej a przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają takie podejście, aczkolwiek nie wyczerpują one wszystkich technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

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 była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu podawanego podskórnie (Ozempic®) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	populacja chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą±pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową±metforminą, bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo – naczyniowego	badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii	Definicja populacji docelowej przeglądu systematycznego jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, która nie zakłada ograniczeń w tym zakresie (patrz rozdział 3.6).
Interwencja	semaglutyd podawany podskórnie w dawkach podtrzymujących wskazanych w ChPL (0,5 mg i 1 mg)	- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia semaglutylem	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych leczonych \geq2OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m²: inhibitory SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna – w dawkach refundowanych w Polsce) • u chorych leczonych \geq1OAD i insuliną bazową: dostosowanie insulinoterapii (placebo) 	-	Patrz komentarz do rozdziału 3.6.
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontrola glikemii (poziom HbA1c; poziom FPG; poziom SMPG; skoki glikemii po posiłku; odsetek pacjentów z HbA1c <7%; \leq6,5%; <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze) - masa ciała - wpływ na układ sercowo-naczyniowy - gospodarka lipidowa - jakość życia <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane łącznie; 	<ul style="list-style-type: none"> - badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> - 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; - Inne zdarzenia niepożądane 		
Typ badań	badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne, • Z randomizacją, • Z grupą kontrolną. 	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków	Przyjęte kryteria włączenia mogą skutkować pominięciem badań dotyczących skuteczności praktycznej (np. retrospektywnych i jednoramiennych).
Inne kryteria	publikacje w językach: angielskim, polskim opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w analizowanej populacji chorych bez predefiniowanych kryteriów ograniczających	<ul style="list-style-type: none"> - doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych - publikacje w językach innych niż język polski i język angielski 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w: MEDLINE (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- SMC (Scottish Medicines Consortium),
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych). Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

Jako datę wyszukiwania podano 29 kwietnia 2020 r.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa ze stron internetowych Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Center (baza VigiAccess™).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazw handlowych. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.12.2020 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje wtórne opublikowane przed datą złożenia wniosku refundacyjnego (metaanalizy

sieciowe Alfayez 2020, Tsapas 2020), z których w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się uwzględnić metaanalizę Alfayez 2020, natomiast metaanalizę Tsapas 2020 pominięto ze względu na niewłaściwą populację (szczegóły rozdz. 12).

Ponadto odnaleziono publikację Brown 2020 dotyczącą skuteczności praktycznej semaglutylu, opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. W publikacji Brown 2020 przedstawiono wyniki obserwacyjnego (kohortowego) retrospektywnego badania SPARE przeprowadzonego na podstawie kanadyjskiego rejestru pacjentów z cukrzycą. Informacje z publikacji Brown 2020 przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1.

Analitycy AOTMiT przeprowadzili także wyszukiwanie poszerzone względem strategii wnioskodawcy o badania porównujące semaglutyd z dulaglutylem. W ramach tego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio oba leki, spełniających kryteria włączenia do przeglądu według założeń wnioskodawcy. Odnaleziono jedną publikację (wspomniane wyżej opracowanie wtórne Alfayez 2020), porównującą pośrednio semaglutyd z dulaglutylem. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- SUSTAIN-5 – badanie randomizowane bezpośrednio porównujące semaglutyd (SEM) podawany podskórnie z placebo (PLA) plus (w obu ramionach): insulina (INS) lub insulina + metformina (INS + MET): SEM + INS ± MET vs PLA + INS ± MET
- SUSTAIN 6 – badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutylu podawanego podskórnie z placebo plus (w obu ramionach): leczenie standardowe¹⁶: 0–2 leki przeciwhiperqlikemiczne ± insulina, w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w ramach dodatkowych dowodów naukowych): SEM + 0-2 OAD ± INS vs PLA + 0-2 OAD ± INS. Jest to badanie kliniczne typu *cardiovascular outcomes trial* (CVOT), oceniające wpływ interwencji na układ sercowo-naczyniowy.

Wnioskodawca w uzupełnieniu przekazał także wyniki badania SUSTAIN-4, jako dodatkowe dowody naukowe, wykluczonego z części właściwej analizy klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator (choć zostało uwzględnione pośrednio w ramach włączonej metaanalizy Kanters 2019). Ze względu na populację pacjentów w badaniu (nieleczonych wcześniej insuliną) odstąpiono od jego omówienia w niniejszej analizie weryfikacyjnej. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione przez wnioskodawcę w rozdz. 1.1.7, 1.1.8, 1.1.9 i 1.1.10 w uzupełnieniu analiz HTA względem minimalnych wymagań. Ponadto badanie SUSTAIN-4 zostało uwzględnione w poprzedniej ocenie leku Ozempic prowadzonej w agencji w ramach głównego porównania semaglutylu i insuliny glargine (raport: OT.4330.9.2019 jest załącznikiem do niniejszego raportu, a wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania SUSTAIN-4 przedstawiono w przekazanych przez wnioskodawcę uzupełnieniach).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą ± pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie wyników odnalezionej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne Kanters 2019). Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Kanters 2019 była ocena skuteczności semaglutylu podawanego podskórnie w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii, leczonych uprzednio za pomocą 1-2 doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Do analizy włączono ogółem 7 opracowań wtórnych (Li 2018, Witkowski 2018, Avgerinos 2019, Kanters 2019, Zhu 2019, CADTH 2019, Hussein 2020). Nie odnaleziono badań obserwacyjnych.

¹⁶ pacjenci mogli być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi w celu uzyskania najskuteczniejszej kontroli glikemii, do terapii można było dołączyć dodatkowe nie będące przedmiotem badania leki przeciwhiperqlikemiczne (metformina, tiazolidynodiony, sulfonilomocznik, inhibitory alfa-glukozydazy, z wyjątkiem leków inkretynowych) a także dostosowywać ich dawki zgodnie z potrzebami leczenia). W trakcie badania znacznie więcej pacjentów w grupie placebo niż w grupie semaglutylu otrzymywało dodatkowe leki przeciwhiperqlikemiczne, w tym insulinę, co było inicjowane ponad dwukrotnie częściej w grupie placebo.

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

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SUSTAIN 5 (Rodbard 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, wieloośrodkowe (90 ośrodków klinicznych w 5 krajach) podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy IIIa, - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • SEM+INS*+MET** 0,5 mg/tydz., • SEM+INS*+MET** 1 mg/tydz. • PLA+INS*+MET** - hipoteza badawcza: superiority, - okres obserwacji wynosił 35 tygodni (w tym 30 tygodni leczenia) Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (ang. <i>full analysis set</i>).	Dorośli chorzy z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, którzy stosowali uprzednio insulinę bazową w monoterapii lub w połączeniu z metforminą, średnie BMI (SD)=32,2 kg/m ² (6,16) <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie metforminy (tak lub nie). - chorzy w wieku ≥18 lat (w Japonii ≥20 lat) z cukrzycą typu 2; - stosowanie insuliny bazowej (insulina glargine, insulina detemir, insulina degludec i/lub insulina NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d) w monoterapii lub w połączeniu z metforminą przez 90 dni przed badaniem przesiewowym; - HbA1c 7,0%-10,0% [53,0-85,8 mmol/mol], śr. wartość HbA1c (SD)=8,4% (0,84) <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie innego leku przeciwcukrzycowego, niż wymienione w kryteriach włączenia, w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym (z wyjątkiem krótkodziałającej insuliny bolus przez mniej niż 7 dni); - zapalenie trzustki - wystąpienie u członków rodziny raka rdzeniastego tarczycy bądź mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2; - ciężkie zaburzenia czynności nerek - więcej niż trzy epizody ciężkiej hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; - retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca ostrego leczenia; - ciąża, karmienie piersią lub planowane zajście w ciążę. <u>Liczba pacjentów:</u> SEM 0,5 mg (N=132) SEM 1 mg (N=131) PLA (N=133) podawane podskórną łącznie z leczeniem podstawowym: ty ko insuliną bazową (17%) lub łącznie insuliną bazową i metforminą (83%) Odsetek pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - z BMI≥30 kg/m² = bd - z BMI≥30 kg/m²<35 kg/m² = bd - z BMI≥35 kg/m² = bd - stosujący wcześniej co najmniej 2 doustne leki hipoglikemizujące: bd - insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym: bd - co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym: bd - z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym: bd - z HbA1c≥8%: 37%# 	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c w ciągu 30 tyg. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> - parametry w zakresie oceny zmiany HbA1c, - zmiana masy ciała, - wpływ na układ sercowo-naczyniowy - parametry w zakresie gospodarki lipidowej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>SUSTAIN 6 (Marso 2016) Źródło finansowania: Novo Nordisk (Badanie typu CVOT włączone do AKL w ramach dodatkowych dowodów naukowych)</p>	<p>kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (230 ośrodków klinicznych w 20 krajach) mediana okresu obserwacji wynosiła 2,1 roku (104 tyg. leczenia z 5 tyg. okresem obserwacji) hipoteza badawcza: <i>non-inferiority</i>[^] hipoteza badawcza: <i>superiority</i>, Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SEM 0,5 mg • SEM 1 mg • PLA 0,5 mg • PLA 1 mg <p>w połączeniu z leczeniem standardowym ^{^^}</p>	<p>pacjenci z cukrzycą typu 2 obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, średnie BMI (SD)= 32,8 kg/m² (6,20)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z cukrzycą typu 2 i poziomem HbA1c $\geq 7\%$ jeśli nie byli leczeni lekami przeciwhiperlikemicznymi lub byli leczeni nie więcej niż dwoma doustnymi lekami przeciwhiperlikemicznymi z lub bez insuliny bazowej lub mieszanki insulinowej (0–2 leki przeciwhiperlikemiczne \pm insulina) - wiek ≥ 50 lat z ustalonymi chorobami sercowo-naczyniowymi (uprzednia choroba sercowo-naczyniowa, naczyniowo-mózgowa lub choroba naczyń obwodowych), przewlekłą niewydolnością serca (klasa II lub III wg NYHA) lub przewlekłą chorobą nerek stopnia ≥ 3 a bo wiek ≥ 60 z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie za pomocą inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub insuliny innej niż insulina bazowa lub mieszanka insulinowa w ciągu 90 dni przed badaniem - pacjenci z ostrym zdarzeniem wieńcowym lub mózgowo-naczyniowym w obrębie 90 dni przed randomizacją - pacjenci z planowaną rewaskularyzacją tętnicy wieńcowej, szyjnej lub obwodowej lub z długotrwałą dializą <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>SEM 0,5 mg (N=826) SEM 1 mg (N=822) PLA 0,5 mg (N=824) PLA 1 mg (N=825)</p> <p><u>Odsetek pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - z BMI ≥ 30 kg/m² = bd - z BMI ≥ 30 kg/m² < 305 kg/m² = bd - z BMI ≥ 35 kg/m² = bd - stosujący wcześniej co najmniej 2 doustne leki hipoglikemizujące: bd - stosujący wcześniej insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym: bd - stosujący wcześniej co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym: bd - z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym¹: ~ 100% - z HbA1c $\geq 8\%$: bd 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu.</p>

* uczestnicy badania przyjmowali insulinę bazową i/lub insulinę glarginę / insulinę detemir / insulinę degludec / insulinę NPH w dawce minimum 0,25 IU/kg/d i/lub 20 IU/d (zgodnie z kryteriami włączenia do badania).

** metformina stosowana była przez 83% pacjentów w badaniu, pozostałe 17% przyjmowali insulinę (grupa PLA) albo insulinę + semaglutyd (grupa SEM). Jak wskazano w rozdziale 3.6 AKL: *u wszystkich chorych miareczkowanie insuliny oparte było na najniższym z trzech samodzielnie wykonanych kolejnych pomiarów stężenia glukozy we krwi zgodnie z protokołem. W miarę możliwości dawki insuliny i metforminy miały pozostać stabilne przez okres badania, z wyjątkiem zmniejszenia dawki z powodu hipoglikemii lub przekroczenia określonego poziomu stężenia glukozy we krwi. W tych przypadkach chorym proponowano intensyfikację terapii (tzw. leki ratunkowe). Wzrost podstawowej dawki insuliny był pierwszym wyborem leczenia ratunkowego.*

[^] W przypadku testowania hipotezy non-inferiority, jeżeli margines wynosił 1,8 dla górnej granicy 95% przedziału ufności w przypadku współczynnika ryzyka, testowano hipotezę superiority

¹ rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych (wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu)

^{^^} pacjenci mogli być leczeni zgodnie z lokalnymi wytycznymi w celu uzyskania najskuteczniejszej kontroli glikemii, do terapii można było dołączyć dodatkowe nie będące przedmiotem badania leki przeciwhiperlikemiczne (metformina, tiazolidynodiony, sulfonilomoczniki, inhibitory alfa-glukozydazy, z wyjątkiem leków inkretynowych) a także dostosowywać ich dawki zgodnie z potrzebami leczenia). W trakcie badania zamiennie więcej pacjentów w grupie placebo niż w grupie semaglutylu otrzymywało dodatkowe leki przeciwhiperlikemiczne, w tym insulinę, co było inicjowane ponad dwukrotnie częściej w grupie placebo.

obliczone przez analityków AOTMiT na podstawie Rodbard 2018

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 i 7 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.8 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych i ich wnioski zostały przedstawione w rozdz. 4.1, 5.1, 5.2 AKL.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy dotyczących oceny jakości życia oraz oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy, zastosowanych u pacjentów biorących udział w badaniu SUSTAIN 5.

Tabela 16. Charakterystyka kwestionariuszy do oceny jakości życia oraz satysfakcji z leczenia zastosowanych w badaniu SUSTAIN 5

Nazwa kwestionariusza	Charakterystyka	Kierunek zmian
Kwestionariusz SF-36v2 (ang. the Short Form – 36 Health Survey Questionnaire)	<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>Pierwsze 4 wymienione elementy składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. <i>physical component summary, PCS</i>), a 4 kolejne wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (ang. <i>mental component summary, MCS</i>).</p> <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.¹⁷</p>
Kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy DTSQ (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)	<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 pacjenta ze stosowanego leczenia, z których każda jest oceniana na 7 – punktowej skali Likerta w zakresie od 0 („bardzo niesatysfakcjonowany”) do 6 („bardzo usatysfakcjonowany”):</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom zadowolenia ze sposobu leczenia - nasilenie odczuwanego zbyt wysokiego poziomu glukozy we krwi - nasilenie odczuwanego zbyt niskiego poziomu glikozy we krwi - ocena odczuwanej wygody ze sposobu leczenia - ocena elastyczności ewentualnej zmiany sposobu leczenia - poziom zadowolenia z własnego poziomu wiedzy na temat cukrzycy - ocena dot. chęci rekomendacji danej formy leczenia komuś innemu - poziom zadowolenia z możliwości kontynuowania obecnego sposobu leczenia 	<p>Im wyższy wynik tym większe zadowolenie chorego z przebiegu terapii.</p> <p>Nie określono minimalnej różnicy istotnej klinicznie.</p> <p>W badaniu SUSTAIN 5 satysfakcja z leczenia jest sumą 6 z 8 pozycji i wynosi od 0 do 36 punktów.</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu kontrolowanego badania z randomizacją m.in. za pomocą Jadad (5 punktów) i narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych domenach. Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badania SUSTAIN 6, włączonego do analizy w ramach dowodów dodatkowych. Wyniki oceny jakości badania SUSTAIN 5 wg wnioskodawcy oraz wyniki przeprowadzonej przez analityków Agencji oceny badania SUSTAIN 6 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

¹⁷ 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

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration w badaniach włączonych przez wnioskodawcę do przeglądu

Domena	Ocena	Komentarz wnioskodawcy
SUSTAIN-5		
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system internetowy przy użyciu dedykowanych identyfikatorów.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepiene.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.
SUSTAIN-6*		
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system internetowy lub telefoniczny przy użyciu dedykowanych identyfikatorów.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepiene.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Zaślepienie osób oceniających.
Niekompletność wyników	niskie	Odsetek pacjentów utraconych z obserwacji porównywalny we wszystkich grupach (20% ogółem)
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

* ocena przeprowadzona przez analityków

Oceny jakości przeglądów systematycznych dokonano w skali AMSTAR. Jakość 6 z 7 przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (Avgerinos 2019, Hussein 2020, Kanters 2019, Li 2018, Witkowski 2018 i Zhu 2019) została oceniona jako niska. Pozostały 1 przegląd (CADTH 2019) oceniono jako umiarkowanej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- (...) ograniczeniem analizy jest krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu SUSTAIN 5 (35 tyg., w tym 30 tyg. okres leczenia). Taki horyzont czasowy ograniczał możliwości wyciągnięcia wniosków dotyczących długoterminowej skuteczności w tym wpływu na odległe powikłania cukrzycy. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10)
- 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. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10)

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 nie jest narzędziem do oceny 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.

- Włączona do analizy metaanaliza sieciowa dotyczyła populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą leczenia 1-2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i w związku z tym uwzględniła także badania oceniające terapie dodane do różnych kombinacji leczenia metforminą, pochodną sulfonilomocznika tiazolidynedionami, w tym badania SUSTAIN 2 (metformina±tiazolidynedion), SUSTAIN 3 (monoterapia lub terapia dwulekowa złożona z metforminy,

pochodnej sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu), SUSTAIN 4 (metformina±pochodna sulfonilomocznika) i SUSTAIN 7 (monoterapia metforminą). (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10)

- Ograniczeniem analizy jest również brak badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w tak specyficznym zawężonej populacji chorych. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10)
- Większość opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej charakteryzowała się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2)
- Ograniczeniem analizy jest brak dedykowanych badań w tak specyficznym zawężonej populacji chorych. Analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych, przy uwzględnieniu aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, co najmniej metforminą ± pochodną sulfonilomocznika (zamiast chorych leczonych co najmniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika) lub insuliną bazową ± metforminą (zamiast chorych leczonych insuliną bazową i metforminą) bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10)
- Badanie SUSTAIN 5 nie było dedykowane ściśle populacji wnioskowanej, tj. populacji chorych z HbA1c≥8% i BMI ≥30 kg/m², stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Pomimo możliwości stosowania terapii jednym lekiem przeciwcukrzycowym w badaniu, aż 83% otrzymywało leczenie skojarzone INS+MET. Dodatkowo, pomimo włączenia do badania SUSTAIN 5 chorych z HbA1c w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniu, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił odpowiednio HbA1c=8,4% i BMI=31,8 kg/m². (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10)

Komentarz Agencji

Zgodnie z uwagą wnioskodawcy, kryteria włączenia do badania SUSTAIN-5 nie pokrywają się z ograniczeniami wskazanymi przez Wnioskodawcę w populacji wnioskowanej, a wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje większą grupę pacjentów niż badanie kliniczne włączone do analizy:

- cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Należy jednakże dodatkowo zauważyć, że:

- średnie BMI chorych włączonych do badania SUSTAIN-5 wynosiło 32,2 kg/m² (SD=6,16). W badaniu nie podano informacji, ilu pacjentów włączono posiadających BMI≥30 kg/m².

- średnia wartość hemoglobiny glikowanej chorych włączonych do badania wyniosła HbA1c=8,4% (SD=0,84), natomiast odsetek pacjentów z HbA1c≥8%, będący jednym z kryteriów podania semaglutylu we wnioskowanym wskazaniu, wyniósł w badaniu SUSTAIN-5 jedynie 37% w każdym ramieniu badania, u pozostałych pacjentów wartość ta wynosiła HbA1c<8%, czyli poniżej kryterium włączenia do leczenia semaglutylem. Należy jednak zauważyć, że w publikacji Rodbard 2018 przedstawiono także wyniki analizy skuteczności w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wartość wyjściową HbA1c. Szczegóły podano w rozdziałach 4.1.4 oraz 4.2.1.1.

- kryteria włączenia w badaniu SUSTAIN-5 nie uwzględniają potwierdzonego bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w związku z czym nie wiadomo jaki odsetek pacjentów w badaniu odpowiada wnioskowanej populacji pod względem tego parametru.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

1. W badaniu SUSTAIN 6 wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla semaglutylu podano łącznie bez podziału na grupę pacjentów otrzymujących dawki 0,5 mg i 1 mg. W opinii analityków takie podejście z uwagi na porównywalne wielkości próby zarówno w całej grupie otrzymującej semaglutyl jak i placebo, jest poprawne, przy założeniu, iż pacjenci otrzymali dawki SEM dostosowane do objawów choroby. Należy jednakże zauważyć,

że populacja w badaniu SUSTAIN 6 obejmowała chorych z potwierdzonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc pacjentów w pewnym stopniu odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce), po nieskuteczności terapii metforminą ± pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne). (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10).
- Na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019 niemożliwe było przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa semaglutylu w porównaniu z inhibitorami SGLT-2, ze względu na brak odpowiednich danych w publikacji. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10).
- Na podstawie dostępnych danych nie jest jednak możliwe wykazanie przewagi semaglutylu nad inhibitorami SGLT-2 (lub odwrotnie) w zakresie bezpieczeństwa. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 11).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Badanie SUSTAIN 5 zostało przeprowadzone ze stratyfikacją pod względem stosowania metforminy i wartości HbA1c przed włączeniem pacjentów do badania, w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wartość wyjściową HbA1c podano zmiany wartości HbA1c względem wartości wyjściowej u pacjentów z wyjściowym HbA1c ≤ 8% przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA.¹⁸ Interpretacja otrzymanych wartości jest utrudniona z uwagi na duże wartości odchylenia standardowego oraz mniejszą próbę względem projektu badania (37% chorych, patrz komentarz do rozdz. 4.1.3.2), a także brak wartości wyjściowych HbA1c dla tych pacjentów.

2. W badaniu SUSTAIN-6 w oparciu o dostępne dane nie da się wyodrębnić wyników dla subpopulacji, o które wskazanie refundacyjne miałyby być rozszerzone.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania SUSTAIN 5

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki badania SUSTAIN 5. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy rozdz. 5.3 i 5.4.

Tabela 18. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 5 po 30 tyg. leczenia – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Wartość początkowa			Zmiana, średnia (SE)			SEM* 0,5 mg vs PLA*	SEM* 1 mg vs PLA*
	SEM* 0,5 mg N=132	SEM* 1 mg N=131	PLA* N=133	SEM* 0,5 mg N=132	SEM* 1 mg N=131	PLA* N=133	MD [95%CI]; p	MD [95%CI]; p
KONTROLA GLIKEMII								
HbA1c, %	8,4	8,3	8,4	-1,4 (0,09)	-1,8 (0,09)	-0,1 (0,09)	-1,35 [-1,61; -1,10] p<0,0001	-1,75 [-2,01; -1,50] p<0,0001
HbA1c, mmol/mol	67,9	67,3	68,6	-15,95 (11,76)	-20,41 (9,95)	-2,09 (11,74)	-14,79 [-17,54; -12,03] p<0,0001	-19,18 [-21,95; -16,42] p<0,0001
FPG, mmol/L	8,9	8,5	8,6	-1,6 (0,21)	-2,4 (0,21)	-0,5 (0,22)	-1,14 [-1,75; -0,54] p=0,0002	-1,88 [-2,48; -1,28] p<0,0001

¹⁸ Podane wartości zostały odnalezione przez analityków Agencji w publikacji Rodbard 2018.

Punkt końcowy	Wartość początkowa			Zmiana, średnia (SE)			SEM* 0,5 mg vs PLA*	SEM* 1 mg vs PLA*
	SEM* 0,5 mg N=132	SEM* 1 mg N=131	PLA* N=133	SEM* 0,5 mg N=132	SEM* 1 mg N=131	PLA* N=133	MD [95%CI]; p	MD [95%CI]; p
SMPG, mmol/L	bd	bd	bd	-2,5 (0,20)	-3,0 (0,20)	-0,8 (0,21)	-1,76 [-2,32; -1,19] p<0,0001	-2,28 [-2,84; -1,72] p<0,0001
Skoki glikemii po posiłku	bd	bd	bd	-0,8 (0,15)	-1,2 (0,15)	-0,2 (0,16)	-0,66 [-1,10; -0,23] p=0,003	-1,01 [-1,44; -0,58] p<0,0001
MASA CIAŁA								
Masa ciała, kg	92,7	92,5	89,9	-3,7 (0,36)	-6,4 (0,36)	-1,4 (0,37)	-2,31 [-3,33; -1,29] p<0,0001	-5,06 [-6,08; -4,04] p<0,0001
BMI, kg/m²	32,8	32,0	31,8	-1,3 (0,12)	-2,3 (0,13)	-0,5 (0,13)	-0,84 [-1,20; -0,49] p<0,0001	-1,82 [-2,18; -1,47] p<0,0001
Obwód w talii, cm	bd	bd	bd	-3,5 (0,48)	-6,0 (0,49)	-2,0 (0,50)	-1,46 [-2,83; -0,09] p=0,0365	-4,05 [-5,42; -2,67] p<0,0001
CIŚNIENIE KRWI I CZĘSTOŚĆ RYTMU SERCA								
DBP, mmHg	bd	bd	bd	-1,8 (0,73)	-1,5 (0,74)	-2,2 (0,79)	1,63 [-0,62; 3,88] p=ns	0,66 [-1,47; 2,80] p=ns
SBP, mmHg	bd	bd	bd	-4,3 (1,26)	-7,3 (1,27)	-1,0 (1,34)	-3,31 [-6,92; 0,31] p=ns	-6,29 [-9,91; -2,66] p=0,0007
Częstość rytmu serca, bpm	bd	bd	bd	0,8 (0,81)	4,0 (0,82)	-0,8 (0,81)	1,63 [-0,62; 3,88] p=ns	4,74 [2,48; 7,01] p<0,0001

* + insulina+ metformina

bpm – uderzenia na minutę (ang. beats per minute); DBP (ang. diastolic blood pressure) – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; FPG (ang. fasting plasma glucose) – stężenie glukozy na czczo w osoczu; HbA1c (ang. glycated hemoglobin) – hemoglobina glikowana; SBP (ang. systolic blood pressure) – ciśnienie tętnicze skurczowe; SMPG (ang. self monitorig of plasma glucose) – własny pomiar glukozy w osoczu (w skali 7-punktowej).

Przedstawione powyżej wyniki analizy skuteczności dotyczą populacji ogólnej chorych z cukrzycą typu 2, w badaniu nie wyodrębniano wyników dla populacji wnioskowanej, tj. pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

W badaniu SUSTAIN 5 u pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS po 30 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie istotną większą redukcję poziomu HbA1c, FPG, SMPG, masy ciała, wskaźnika BMI i obwodu talii oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do grupy otrzymującej PLA razem z MET i INS. W grupie SEM 1 mg stosowanym razem z MET i INS po 30 tygodniach leczenia obserwowano również statystycznie istotny większy wzrost częstości rytmu serca i statystycznie istotną większą redukcję SBP w porównaniu do grupy otrzymującej PLA razem z MET i INS. Z kolei nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany DBP w grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS w porównaniu do grupy otrzymującej PLA razem z MET i INS, a także przy ocenie zmiany SBP i częstości rytmu serca w grupie SEM 0,5 mg stosowanym razem z MET i INS w porównaniu do grupy otrzymującej PLA z MET i INS.

Ponadto w publikacji Rodbard 2018 (badanie SUSTAIN 5) w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wartość wyjściową HbA1c podano, że zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej: ¹⁹

- u pacjentów z wyjściowym HbA1c \leq 8% przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -0,88% (SD, 0,94); -1,32% (SD, 0,71), i -0,04% (SD, 0,98)
- u pacjentów z wyjściowym HbA1c \geq 8% przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -1,83% (SD, 1,00), -2,19% (SD, 0,86), oraz -0,28% (SD, 1,12).

¹⁹ Podane wartości zostały odnalezione przez analityków Agencji w publikacji źródłowej.

Dodatkowo analiza post-hoc w podgrupach wskazała na większą redukcję masy ciała u chorych leczonych semaglutydem w porównaniu do placebo:

- u pacjentów przyjmujących SEM 0,5 mg razem z MET i INS z wyjściowym BMI w zakresie 30-35 kg/m²: – 3,6 kg (bezwzględna zmiana masy ciała względem wartości początkowej) vs – 1,0 kg w grupie PLA; z wyjściowym BMI ≥ 35 kg/m²: -3,9 kg (SEM 0,5 mg) vs -2,3 kg (PLA),
- • u pacjentów przyjmujących SEM 1 mg razem z MET i INS i wyjściowym BMI w zakresie 30-35 kg/m²: - 6,6 kg (bezwzględna zmiana masy ciała względem wartości początkowej) vs – 1,0 kg w grupie PLA; z wyjściowym BMI ≥ 35 kg/m²: -7,5 kg (SEM 1 mg) vs -2,3 kg (PLA).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dychotomicznych po 30 tyg. leczenia

Punkt końcowy	n (%)			SEM* 0,5 mg vs PLA*			SEM* 1 mg vs PLA*		
	SEM* 0,5 mg (N=132)	SEM* 1 mg (N=131)	PLA* (N=133)	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNT [95%CI]	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7%	81 (61)	103 (79)	15 (11)	12,49 [6,58; 23,73] 0,50 [0,40; 0,60]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 3]	28,94 [14,65; 57,15] 0,67 [0,59; 0,76]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 2]
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 6,5%	54 (61)	80 (61)	7 (5)	12,46 [5,40; 28,76] 0,36 [0,26; 0,45]	<0,0001 <0,0001	3 [3; 4]	28,24 [12,21; 65,29] 0,56 [0,47; 0,65]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 3]
Odsetek pacjentów z HbA1c < 7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	71 (54)	88 (67)	9 (7)	16,04 [7,51; 34,23] 0,47 [0,38; 0,57]	<0,0001 <0,0001	3 [2; 3]	28,20 [13,07; 60,81] 0,60 [0,51; 0,70]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 2]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥ 5%	55 (42)	86 (66)	15 (11)	5,62 [2,97; 10,65] 0,30 [0,20; 0,40]	<0,0001 <0,0001	4 [3; 5]	15,03 [7,87; 28,71] 0,54 [0,45; 0,64]	<0,0001 <0,0001	2 [2; 3]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥ 10%	12 (9)	34 (26)	4 (3)	3,23 [1,01; 10,27] 0,06 [0,004; 0,12]	0,048 0,04	17 [9; 261]	11,30 [3,88; 32,92] 0,23 [0,15; 0,31]	<0,0001 <0,0001	5 [4; 7]

* + insulina+ metformina

Przedstawione powyżej wyniki analizy skuteczności dotyczą populacji ogólnej, w badaniu nie wyodrębniano wyników dla populacji wnioskowanej.

W badaniu SUSTAIN 5 w grupie SEM 0,5 mg i SEM 1 mg stosowanych razem z MET i INS istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA stosowanym razem z MET i INS odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c < 7%, HbA1c ≤ 6,5% oraz HbA1c < 7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). W grupie SEM 0,5 mg i SEM 1mg stosowanych razem z MET i INS zaobserwowano także istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥ 5% i o ≥ 10% w porównaniu do PLA razem z MET i INS.

Tabela 20. Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia w badaniu SUSTAIN 5.

Punkt końcowy	SEM* 0,5 mg vs PLA*	SEM* 1 mg vs PLA*
Satysfakcja z leczenia (DTSQ)	MD=1,48 [95%CI: 0,14; 2,82], p<0,05	MD=2,22 [95%CI: 0,87; 3,56], p<0,05
Jakość życia (SF-36v2)	ns bd	ns bd

* + insulina+ metformina

bd – brak danych; DTSQ - Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; ns – wynik nieistotny statystycznie; SF-36v2 - Short Form-36 Health Survey Questionnaire

Przedstawione powyżej wyniki oceny jakości życia i oceny satysfakcji leczenia z cukrzycy dotyczą populacji ogólnej, w badaniu nie wyodrębniano wyników dla populacji wnioskowanej.

W badaniu SUSTAIN 5 jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza SF-36v2, przeprowadzono także ocenę satysfakcji z leczenia cukrzycy za pomocą kwestionariusza (DTSQ). W grupie SEM 0,5 mg i SEM 1 mg po 30 tyg. leczenia zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA²⁰. W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (w publikacji źródłowej nie przedstawiono szczegółowych wyników). Uwaga analityków Agencji odnośnie oceniania jakości życia pacjentów z cukrzycą za pomocą kwestionariusza DTSQ znajduje się w komentarzu do analizy klinicznej rozdz. 4.1.3.2.

W badaniu SUSTAIN 5 oceniano także zmiany poziomu cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu LDL, HDL i VLDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych względem wartości wyjściowych. W grupie SEM 0,5 mg stosowanym razem z MET i INS obserwowano statystycznie istotną większą redukcję poziomu cholesterolu całkowitego (TC) w porównaniu z grupą otrzymującą PLA razem z MET i INS: ETR²¹ (*estimated treatment ratio to placebo*)= 0,95 (95%CI: 0,91; 0,99), p=0.0146. W przypadku oceny zmiany poziomu cholesterolu: HDL, LDL, VLDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w grupach SEM 0,5 mg i PLA stosowanych razem z MET i INS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Z kolei w grupie SEM 1 mg stosowanym razem z MET i INS obserwowano statystycznie istotną większą redukcję poziomu cholesterolu VLDL i trójglicerydów w porównaniu z grupą PLA razem z MET i INS:

- VLDL: ETR=0,90 (95%CI: 0,89; 0,99), p=0,0354.
- Trójglicerydy: ETR=0,90 (0,81; 1,00), p=0,0476.

Natomiast przy ocenie zmiany poziomu cholesterolu TC, HDL, LDL i wolnych kwasów tłuszczowych w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.4 i 5.4.4 AKL wnioskodawcy.

Wyniki badania SUSTAIN 6

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności w badaniu SUSTAIN 6 po 104 tyg.

Punkt końcowy	Średnia wartość początkowa dla wszystkich grup	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	PLA	SEM 0,5 mg vs PLA	SEM 0,5 mg vs PLA
		MD	MD	MD	ETD* (95% CI)	ETD* (95% CI)
HbA1c / %	8,7	-1,1	-1,4	-0,4	-0.66 (-0.80; -0.52) p<0.0001	-1.05 (-1.19; -0.91) p<0.0001
Masa ciała / kg	92,1	-3,6	-4,9	-0,7 (PLA 0,5 mg) -0,5 (PLA 1 mg)	-2.87 (-3.47; -2.28) p<0.0001	-4.35 (-4.94; -3.75) p<0.0001

ETD – estimated treatment difference

*wartości z publikacji Marso 2016

W badaniu SUSTAIN 6 zaobserwowano także istotnie statystycznie większą redukcję wartości HbA1c i masy ciała względem uśrednionych wartości wyjściowych w grupach przyjmujących semaglutyd 0,5 mg i 1 mg w porównaniu do grupy placebo po 104 tyg. leczenia.

Wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności, SEM vs inhibitory SGLT-2, okres obserwacji 26±4 tyg.

Punkt końcowy	Porównanie	
	SEM 0,5 mg vs	SEM 1 mg vs
HbA1c, % MD [95%CI]		
CANA 100 mg	-0,45 [-0,68; -0,21] p<0,05	-0,71 [-0,92; -0,48] p<0,05

²⁰ W kontekście wykorzystania kwestionariusza DTSQ, pomimo powszechnego stosowania, ograniczaniem 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. (AKL wnioskodawcy, rozdz. 10)

²¹ oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio) – stosunek wyniku dla semaglutylu do wyniku dla placebo

Punkt końcowy	Porównanie	
	SEM 0,5 mg vs	SEM 1 mg vs
EMPA 10 mg	-0,53 [-0,80; -0,27] p<0,05	-0,79 [-1,04; -0,53] p<0,05
DAPA 10 mg	-0,55 [-0,78; -0,29] p<0,05	-0,80 [-1,02; -0,57] p<0,05
HbA1c<7%, OR [95%CI]		
CANA 100 mg	4,07 [2,86; 5,83] p<0,05	5,52 [3,91; 7,81] p<0,05
EMPA 10 mg	2,53 [1,57; 4,09] p<0,05	3,43 [2,13; 5,49] p<0,05
DAPA 10 mg	2,70 [1,83; 4,02] p<0,05	3,66 [2,53; 5,30] p<0,05
FPG, mmol/L MD [95%CI]		
CANA 100 mg	-0,35 [-0,68; -0,01] p<0,05	-0,78 [-1,10; -0,46] p<0,05
EMPA 10 mg	-0,46 [-0,86; -0,07] p<0,05	-0,90 [-1,27; -0,53] p<0,05
DAPA 10 mg	-0,64 [-1,01; -0,28] p<0,05	-1,08 [-1,42; -0,73] p<0,05
Masa ciała, kg MD [95%CI]		
CANA 100 mg	-0,62 [-1,22; -0,01] p<0,05	-1,98 [-2,56; -1,40] p<0,05
EMPA 10 mg	-0,88 [-1,53; -0,23] p<0,05	-2,24 [-2,86; -1,61] p<0,05
DAPA 10 mg	-0,80 [-1,42; -0,18] p<0,05	-2,17 [-2,75; -1,57] p<0,05
SBP, mmHg MD [95%CI]		
CANA 100 mg	-0,82 [-2,90; 1,25]	-1,63 [-3,65; 0,35]
EMPA 10 mg	-1,64 [-3,99; 0,75]	-2,45 [-4,75; -0,14]
DAPA 10 mg	-0,97 [-3,16; 1,23]	-1,78 [-3,87; 0,24]

CANA – kanagliflozyna; DAPA – dapagliflozyna; EMPA – empagliflozyna

Według wyników metaanalizy sieciowej Kanters 2019 stosowanie semaglutylu 0,5 mg i 1 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c, stężenia glukozy na czczo (FPG) i redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2. Także odsetek pacjentów uzyskujący wartość HbA1c<7% był znamienne statystycznie większy w grupach chorych stosujących semaglutyl 0,5 mg i 1 mg niż w przypadku pacjentów stosujących inhibitory SGLT-2. Jednocześnie u pacjentów stosujących SEM 1 mg, zaobserwowano statystycznie istotną większą redukcję SBP niż w grupie stosującej empagliflozynę 10 mg. W przypadku oceny zmiany SBP w grupie SEM 0,5 mg i 1 mg vs CANA i DAPA a także w grupie SEM 0,5 mg vs EMPA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe informacje dotyczące tych punktów końcowych znajdują się w AKL rozdz. 5.1 i 5.2.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania SUSTAIN 5 (SEM 0,5 mg i SEM 1 mg vs PLA) po 35 tyg.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie SUSTAIN 5.

Zdarzenie niepożądane	SEM [^] 0,5 mg (N=132)		SEM [^] 1 mg (N=131)		PLA [^] (N=133)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Zdarzenia niepożądane łącznie	91 (67)	312	86 (64)	244	77 (58)	223
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	8 (6)	10	12 (9)	17	9 (7)	111
Zgony	0	NA	0	NA	0	NA
Ciężkie* zdarzenia niepożądane	5 (4)	1	10 (8)	13	6 (5)	10
Średnio-ciężkie* zdarzenia niepożądane	42 (32)	84	32 (24)	57	28 (21)	55
Łagodne* zdarzenia niepożądane	81 (61)	218	68 (52)	174	64 (48)	158
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6 (5)	8	8 (6)	12	1 (1)	1
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	12 (9)	13	7 (5)	9	8 (6)	12
Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym	3 (2)	3	1 (1)	1	0	NA

Zdarzenie niepożądane	SEM [^] 0,5 mg (N=132)		SEM [^] 1 mg (N=131)		PLA [^] (N=133)	
	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń	n (%)	liczba zdarzeń
Hipoglikemia						
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	11 (8)	17	14 (11)	25	7 (5)	13
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	2 (2)	3	4 (3)	6	4 (3)	6
Ciężka hipoglikemia	0	NA	2 (2)	2	1 (1)	1
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane						
Nudności	15 (11)	21	22 (17)	23	6 (5)	6
Wymioty	8 (6)	9	15 (12)	17	4 (3)	4
Biegunka	6 (5)	6	9 (7)	9	2 (2)	2
Inne zdarzenia niepożądane						
Retinopatia cukrzycowa	4 (3)	NA	1 (1)	NA	0	NA
Nowotwory łącznie	4 (3)	5	0	NA	1 (1)	1
Nowotwory łagodne łącznie	4 (3)	4	0	NA	1 (1)	1
Łagodny nowotwór jelita grubego	1 (1)	1	0	NA	1 (1)	1
Łagodny nowotwór skóry	2 (2)	2	0	NA	0	NA
Łagodny nowotwór jamy nosowo-gardłowej	1 (1)	1	0	NA	0	NA
Złośliwy nowotwór skóry	1 (1)	1	0	NA	0	NA

*ciężkie zdarzenia niepożądane – znaczna ingerencja w codzienne czynności badanego, niedopuszczalne; średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane – wyraźne objawy, umiarkowana interferencja z codziennymi czynnościami; łagodne zdarzenia niepożądane – brak lub przemijające objawy, brak ingerencji w życie codzienne pacjenta.

^ + insulina+ metformina

Przedstawione powyżej wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczą populacji ogólnej, w badaniu nie wyodrębniano wyników dla populacji wnioskowanej, tj. pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

W badaniu SUSTAIN-5 u pacjentów leczonych SEM najczęściej występowały nudności i wymioty (u odpowiednio 11% i 6% pacjentów w grupie SEM 0,5 mg oraz u 17% i 12% w grupie SEM 1 mg. Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia wystąpiła u 8% pacjentów w grupie SEM 0,5 mg i u 11% pacjentów w grupie SEM 1 mg. Szczegółowe informacje odnośnie pozostałych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie SUSTAIN 5.

Punkt końcowy	n			SEM [^] 0,5 mg vs PLA [^]			SEM [^] 1 mg vs PLA [^]		
	SEM [^] 0,5 mg (N=132)	SEM [^] 1 mg (N=131)	PLA [^] (N=133)	OR [95%CI] RD [9%CI]	P	NNH [95%CI]	OR [95%CI] RD [9%CI]	P	NNT [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	91	86	77	1,61 [0,97; 2,67] 0,11 [-0,005; 0,23]	ns ns	na	1,39 [0,84; 2,29] 0,08 [-0,04; 0,19]		
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	8	12	9	0,89 [0,33; 2,38] -0,01 [-0,07; 0,05]	ns ns	na	1,39 [0,56; 3,42] 0,02 [-0,04; 0,09]		
Zgony	0	0	0	- 0,00 [-0,01; 0,01]	na ns	na	- 0,00 [-0,01; 0,01]	na ns	na

Punkt końcowy	n			SEM [^] 0,5 mg vs PLA [^]			SEM [^] 1 mg vs PLA [^]		
	SEM [^] 0,5 mg (N=132)	SEM [^] 1 mg (N=131)	PLA [^] (N=133)	OR [95%CI] RD [9%CI]	P	NNH [95%CI]	OR [95%CI] RD [9%CI]	P	NNT [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie*	5	10	6	0,83 [0,25; 2,80] -0,01 [-0,06; 0,04]	ns ns	na	1,75 [0,62; 4,96] 0,03 [-0,03; 0,09]		
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie**	42	32	28	1,75 [1,00; 3,05] 0,11 [0,002; 0,21]	0,048 0,045	9 [4; 448]	1,21 [0,68; 2,16] 0,03 [-0,07; 0,13]		
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie***	81	68	64	1,71 [1,05; 2,79] 0,13 [0,01; 0,25]	0,03 0,03	7 [3; 73]	1,16 [0,72; 1,89] 0,04 [-0,08; 0,16]		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6	8	1	6,29 [0,75; 52,95] 0,04 [-0,001; 0,08]	ns ns	na	8,59 [1,06; 69,64] 0,05 [0,01; 0,10]	0,04 0,02	18 [10; 100]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego	12	7	8	1,56 [0,62; 3,96] 0,03 [-0,03; 0,09]	ns ns	na	0,88 [0,31; 2,51] -0,01 [-0,05; 0,05]		
Zdarzenia niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym	3	1	0	7,22 [0,37; 141,08] 0,02 [-0,01; 0,05]	ns ns	na	3,07 [0,12; 76,02] 0,01 [-0,01; 0,03]		
Hipoglikemia									
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	11	14	7	1,64 [0,61; 4,36] 0,03 [-0,03; 0,09]	ns ns	na	2,15 [0,84; 5,52] 0,05 [-0,01; 0,12]		
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	2	4	4	0,50 [0,09; 2,76] -0,01 [-0,05; 0,02]	ns ns	na	1,02 [0,25; 4,15] 0,001 [-0,04; 0,04]		
Ciężka hipoglikemia	0	2	1	0,33 [0,01; 8,26] -0,01 [-0,03; 0,01]	ns ns	na	2,05 [0,18; 22,85] 0,01 [-0,02; 0,03]		
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane									
Nudności	15	22	6	2,71 [1,02; 7,23] 0,07 [0,004; 0,13]	0,045 0,04	14 [7; 256]	4,27 [1,67; 10,92] 0,12 [0,05; 0,20]	0,002 0,001	8 [5; 20]
Wymioty	8	15	4	2,08 [0,61; 7,08] 0,03 [-0,02; 0,08]	ns ns	na	4,17 [1,35; 12,92] 0,08 [0,02; 0,15]	0,01 0,007	11 [6; 44]
Biegunka	6	9	2	3,12 [0,62; 15,74] 0,03 [-0,01; 0,07]	ns ns	na	4,83 [1,02; 22,81] 0,05 [0,01; 0,10]	0,047 0,03	18 [9; 176]
Inne zdarzenia niepożądane									
Retinopatia cukrzycowa	4	1	0	9,35 [0,50; 175,42] 0,03 [-0,002; 0,06]	ns ns	na	3,07 [0,12; 76,02] 0,01 [-0,01; 0,03]		na
Nowotwory łącznie	4	0	1	4,13 [0,45; 37,41] 0,02 [-0,01; 0,06]	ns ns	na	0,34 [0,01; 8,32] -0,01 [-0,03; 0,01]		na
Nowotwory łagodne łącznie	4	0	1	4,13 [0,45; 37,41] 0,02 [-0,01; 0,06]	ns ns	na	0,34 [0,01; 8,32] -0,01 [-0,03; 0,01]		na

Punkt końcowy	n			SEM [^] 0,5 mg vs PLA [^]			SEM [^] 1 mg vs PLA [^]		
	SEM [^] 0,5 mg (N=132)	SEM [^] 1 mg (N=131)	PLA [^] (N=133)	OR [95%CI] RD [9%CI]	P	NNH [95%CI]	OR [95%CI] RD [9%CI]	P	NNT [95%CI]
Łagodny nowotwór jelita grubego	1		1	1,01 [0,06; 16,28] 0,00 [-0,02; 0,02]	ns ns	na			
Łagodny nowotwór skóry	2		0	5,11 [0,24; 107,57] 0,02 [-0,01; 0,04]	ns ns	na			
Łagodny nowotwór jamy nosowo-gardłowej	1		0	3,05 [0,12; 75,44] 0,01 [-0,01; 0,03]	ns ns	na			
Złośliwy nowotwór skóry	1	0	0	3,05 [0,12; 75,44] 0,01 [-0,01; 0,03]	ns ns	na	- 0,00 [-0,01; 0,01]	- ns	na

*ciężkie zdarzenia niepożądane – znaczna ingerencja w codzienne czynności badanego, niedopuszczalne;

**średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane – wyraźne objawy, umiarkowana interferencja z codziennymi czynnościami;

***łagodne zdarzenia niepożądane – brak lub przemijające objawy, brak ingerencji w życie codzienne pacjenta.

[^] + insulina+ metformina

Przedstawione powyżej wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczą populacji ogólnej, w badaniu nie wyodrębniano wyników dla populacji wnioskowanej, tj. pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

W badaniu SUSTAIN 5 nie zgłoszono żadnych zgonów po 35 tyg. okresie trwania badania. Średnio-ciężkie i łagodne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS. Z kolei zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wymioty i biegunka występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS. Nudności występowały istotnie statystycznie częściej w obu grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS w porównaniu z PLA stosowanym razem z MET i INS. Szczegóły przedstawiono w tabeli powyżej.

Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego, zdarzeń niepożądanych związanych z pęcherzykiem żółciowym, hipoglikemii (w tym ciężkiej), retinopatii cukrzycowej oraz nowotworów w obu grupach SEM 0,5 mg, 1 mg i PLA stosowanych razem z MET i INS;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, wymiotów i biegunki w grupach SEM 0,5 mg i PLA stosowanym razem z MET i INS;
- średnio-ciężkich i łagodnych zdarzeń niepożądanych w grupach SEM 1 mg i PLA stosowanym razem z MET i INS.

Tabela 25. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu SUSTAIN 5.

Grupa	mITT*,N	Ukończenie leczenia, n (%)	Ukończenie leczenia bez ratunkowych, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia			
					Zdarzenia niepożądane, n (%)	Ciąża, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
SEM [^] 0,5 mg	132	118 (89)	115 (87)	14 (11)	6 (5)	1 (1)	1 (1)	6 (5)
SEM [^] 1 mg	131	115 (87)	114 (86)	16 (12)	10 (8)	-	-	6 (5)
PLA [^]	133	120 (91)	101 (77)	13 (10)	1 (1)	-	2 (2)	10 (8)

mITT – zmodyfikowana analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention to treat*)

*liczba chorych, którzy otrzymali leczenie

^* + insulina+ metformina

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 5 był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach w badaniu (Tabela 24).

W badaniu SUSTAIN 5 w obu grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS obserwowano również statystycznie istotny większy wzrost średniego stężenia amylazy i lipazy w porównaniu z PLA stosowanym razem z MET i INS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2.9 i 6.3.9 AKL wnioskodawcy.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania SUSTAIN 6 (SEM 0,5 mg i SEM 1 mg vs PLA) – dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 6 po 104 tyg.

Punkty końcowe	Semaglutyd (N=1648) n (%)	Placebo (N=1649) n (%)	HR [95%CI]*	p
Pierwszorządowy punkt końcowy MACE †	108 (6,6%)	146 (8,9%)	0,74 [0,58; 0,95]	<0,001 (noninferiority) 0,02 (superiority)
Rozszerzony punkt końcowy ‡	199 (12,1%)	264 (16,0%)	0,74 [0,62; 0,89]	0,002
Zgon z dowolnej przyczyny, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niezakończony zgonem	122 (7,4%)	158 (9,6%)	0,77 [0,61; 0,97]	0,03
Zgon z dowolnej przyczyny	62 (3,8%)	60 (3,6%)	1,05 [0,74; 1,50]	ns
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	44 (2,7%)	46 (2,8%)	0,98 [0,65; 1,48]	ns
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	47 (2,9%)	64 (3,9%)	0,74 [0,51; 1,08]	ns
Niezakończony zgonem udar	27 (1,6%)	44 (2,7%)	0,61 [0,38; 0,99]	0,04
Hospitalizacja niestabilnej dławicy piersiowej	22 (1,3%)	27 (1,6%)	0,82 [0,47; 1,44]	ns
Rewaskularyzacja	83 (5,0%)	126 (7,6%)	0,65 [0,50; 0,86]	0,003
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	59 (3,6%)	54 (3,3%)	1,11 [0,77; 1,61]	ns
Powikłania retinopatii §	50 (3,0%)	29 (1,8%)	1,76 [1,11; 2,78]	0,02
Nowa lub pogarszająca się nefropatia¶	62 (3,8%)	100 (6,1%)	0,64 [0,46; 0,88]	0,005

MACE – złożony punkt końcowy (trzy punktowy): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu lub udar mózgu nieprowadzący do zgonu;

*Współczynnik HR i wartość p oszacowano za pomocą modelu Coxa;

†Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE):

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub udar niezakończony zgonem.

‡Rozszerzony punkt końcowy obejmował:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zawał serca niezakończony zgonem;
- niezakończony zgonem udar;
- rewaskularyzację (wieńcową lub obwodową);
- hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca.

§Powikłania związane z retinopatią obejmują:

- krwotok do ciała szklanego;
- początek ślepoty związanej z cukrzycą i konieczność leczenia za pomocą środka do ciała szklanego lub fotokoagulacji siatkówki.

¶Nowa lub nasilająca się nefropatia obejmuje:

- trwałą makroalbuminurię;
- utrzymujące się podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min na 1,73m² powierzchni ciała (zgodnie z kryteriami modyfikacji diety w chorobach nerek);
- potrzeba ciągłej terapii nerkozastępczej.

W badaniu SUSTAIN 6 u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczenie semaglutydem w porównaniu z placebo podawanymi razem z leczeniem standardowym, **w populacji obciążonej dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym** statystycznie istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia:

- głównego złożonego punktu końcowego (w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu);

- rozszerzonego punktu końcowego (w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonym zgonem, niezakończonym zgonem udaru, rewaskularyzacji lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca);
- zgonu z dowolnej przyczyny, niezakończonym zgonem zawału mięśnia sercowego, udaru niezakończonym zgonem;
- rewaskularyzacji oraz nefropatii.

Jednocześnie stosowanie semaglutylu w porównaniu z placebo podawanymi razem z leczeniem standardowym istotnie zwiększyło ryzyko wystąpienia powikłań retinopatii.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w grupie leczonej semaglutylidem w porównaniu z placebo podawanymi razem z leczeniem standardowym przy ocenie ryzyka wystąpienia: zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, hospitalizacji niestabilnej dławicy piersiowej oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie SUSTAIN 6.

Punkt końcowy	SEM* (N=1648) n (%)	PLA (N=1649) n (%)	OR [95%CI] RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	1472 (89)	1484 (90)	0,93 [0,74; 1,16] -0,01 [-0,03; 0,01]	ns ns	na
Poważne zdarzenia niepożądane [^]	565 (34)	627 (38)	0,85 [0,74; 0,98] -0,04 [-0,07; -0,00]	0,03 0,03	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane [#]	407 (25)	410 (25)	0,99 [0,85; 1,16] -0,00 [-0,03; 0,03]	ns ns	na
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	214 (13)	110 (7)	2,09 [1,64; 2,66] 0,06 [0,04; 0,08]	<0,00001 <0,00001	15 [12; 23]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	849 (52)	584 (35)	1,94 [1,69; 2,23] 0,16 [0,13; 0,19]	<0,00001 <0,00001	6 [5; 7]
Zaburzenia serca	50 (3)	58 (4)	0,86 [0,58; 1,26] -0,00 [-0,02; 0,01]	ns ns	na
Ciężkie lub objawowe zdarzenia hipoglikemii	369 (22)	350 (21)	1,07 [0,91; 1,26] 0,01 [-0,02; 0,04]	ns ns	na

* suma liczby pacjentów dla dawek 0,5 mg i 1 mg

[^] poważne działanie niepożądane zdefiniowano jako zgon, epizod zagrażający życiu, hospitalizacja lub przedłużenie istniejącej hospitalizacji, uporczywa lub znaczna niepełnosprawność lub niezdolność do pracy, lub zdarzenie, które w innym przypadku uznano za ważne zdarzenie medyczne.

[#] ciężkie zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako zdarzenie, które w znacznym stopniu zaburza codzienną aktywność pacjenta i jest niedopuszczalne.

W badaniu SUSTAIN 6 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zaburzeń serca oraz ciężkich lub objawowych zdarzeń hipoglikemii w grupie semaglutylu i placebo u chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast w grupie SEM zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, a także istotnie statystycznie większy odsetek zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 (SEM vs inhibitory SGLT-2)

W metaanalizie Kanters 2019 nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa ze względu na raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Alfayez 2020

Celem odnalezionego opracowania było porównanie pośrednie pomiędzy różnymi GLP-1 ich wpływu na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i śmiertelność u pacjentów z cukrzycą typu 2 przy użyciu metaanalizy sieciowej, na podstawie odnalezionych badań typu CVOT. Przeszukano bazę Medline w celu odnalezienia randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych typu CVOT z GLP-1, z datą odcięcia 19.11.2019 r. Do przeglądu kwalifikowano badania opublikowane w języku angielskim, gdzie ocenianymi punktami końcowymi były poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe:

- MACE zdefiniowany jako złożony punkt końcowy (trypunktowy): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu lub udar mózgu nieprowadzący do zgonu;
- Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar, udar niezakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego, zawał niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Do przeglądu włączono siedem badań (ELIXA – liksysenatyd, LEADER – liraglutyd, SUSTAIN-6 semaglutyd, EXSCAL – eksenatyd, Harmony outcomes – albiglutyd, REWIND – dulaglutyd, PIONEER-6 semaglutyd w postaci doustnej). Charakterystykę i ograniczenia badania SUSTAIN-6, uwzględnionego także w ramach dodatkowych dowodów naukowych w AKL wnioskodawcy, przedstawiono w rozdziale 4.1.3.1 i 4.1.3.2 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

We wszystkich odnalezionych badaniach porównywano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe GLP-1 z placebo w połączeniu z terapią standardową. Włączone badania dotyczące semaglutylu i dulaglutylu różniły się pod kątem charakterystyki początkowej populacji chorych. Ich krótką charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli. Przeprowadzono metaanalizę sieciową przy użyciu modelu efektów stałych. Kluczowe zmienne uwzględnione w metodzie metaregresji nie sugerują znacznych różnic między populacjami w badaniach.

Tabela 28. Charakterystyka badań SUSTAIN-6 i REWIND.

Badanie	N	Wiek (lata) średnia (SD)	Mediana okresu obserwacji / lata	HbA1c,% średnia (SD)	Występowanie CVD, N (%)	Stosowanie statyn, N (%)	Stosowanie SGLT-2, N (%)
SUSTAIN-6	3297	64,6 (7,4)	2,1	8,7 (1,5)	2735 (83)	2399 (72,8)	5 (0,2)
REWIND	9901	66,2 (6,5)	5,4	7,3 (1,1)*	3114 (31)	6547 (66,1)	3 (0,0)

*dane dla GLP-1

Wyniki dotyczące skuteczności:

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy semaglutylidem a dulaglutylidem odnośnie szansy wystąpienia:

- złożonego punktu końcowego MACE: OR=0,82 (95%CI: 0,61 – 1,09),
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych OR=0,95 (95%CI: 0,61 – 1,49),
- zgonu ogółem OR=0,86 (95%CI: 0,59 – 1,27)
- zawału mięśnia sercowego prowadzącego i nieprowadzącego do zgonu OR=0,74 (95%CI: 0,49 – 1,10)
- zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu OR=0,75 (95%CI: 0,49 – 1,15)
- udaru (śmiertelnego i niezakończony zgonem) OR=0,79 (95%CI: 0,46 – 1,33)
- udaru niezakończony zgonem OR=0,79 (95%CI: 0,46 – 1,34)
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca OR=0,86 (95%CI: 0,56 – 1,31)

Z uwagi na różnice między populacjami pacjentów, otrzymane wyniki należy interpretować ostrożnie.

Brown 2020 (SPARE)

Celem obserwacyjnego retrospektywnego badania SPARE przedstawionego w publikacji Brown 2020 była krótkoterminowa kontrola glikemii i masy ciała u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy rozpoczęli stosowanie semaglutylu raz w tygodniu pod kontrolą lekarzy specjalistów w Kanadzie. Badanie obejmowało pacjentów

z cukrzycą typu 2. Głównym ograniczeniem badania był brak losowego przydziału do terapii. Charakterystykę badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Charakterystyka badania SPARE.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SPARE (Brown 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) wieloośrodkowe (13 ośrodków klinicznych w Kanadzie działających w ramach systemu opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych.) - interwencje: Dawka początkowa wynosiła 0,25 mg/tydzień, przez 4 tygodnie a następnie <ul style="list-style-type: none"> SEM 0,5 mg/tydz. W razie potrzeby była zwiększana do: <ul style="list-style-type: none"> SEM 1 mg/tydz. - okres obserwacji wynosił od 3-6 miesięcy	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, z diagnozą od minimum 6 miesięcy <u>Kryteria włączenia</u> - pierwsza recepta na semaglutyd wydana w okresie od lutego 2018 do lutego 2019 - niestosujący agonistów GLP-1 w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - co najmniej jeden pomiar HbA1c na początku badania i podczas okresu obserwacji trwającego od 3 do 6 miesięcy <u>Kryteria wykluczenia</u> - diagnoza cukrzycy typu 1 - chorzy z eGFR<40 ml/min/1,73 m ² , - z udokumentowaną historią bariatryczną - rozpoczynający leczenie innymi lekami antyglukemicznymi <u>Charakterystyka pacjentów:</u> N=937 pacjentów Wiek (lata): 57,1 ± 10,2 Czas trwania cukrzycy (lata): 11,4 ± 7,5 Historia powikłań makronaczyniowych: 29% Historia powikłań m kronaczyniowych: 29% Liczba OAD przed włączeniem do badania: 2,6 ± 1,0* SEM + 1 OAD: 18% SEM + 2 OAD: 26% SEM + 3 OAD: 17% SEM + INS: 40% średnie BMI (SD)= 34,7 ± 7,0 (N=881) średnie HbA1c (SD)=8,35 ± 1,42 (N=537) HbA1c ≤8.0% = 46,4 % pacjentów	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana HbA1c pomiędzy badaniem wyjściowym i okresem obserwacji trwającym od 3 do 6 miesięcy <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana masy ciała, BMI - DBP, SBP - parametry w zakresie gospodarki lipidowej -hipogl kemia

* 91% pacjentów stosowało metforminę, 61% inhibitory DPP-4, 65% inhibitory SGLT-2, 40% pochodne sulfonilomocznika, 41% insulinę.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa badania obserwacyjnego SPARE, po krótkim 6-miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Tabela 30. Wyniki badania SPARE po 6 miesiącach obserwacji

Punkt końcowy	N	Wartość początkowa	SD	MD ± SD	95% CI	p
HbA1c (%)*	937	8,34	1,43	-1,03 ± 1,24	-1,11; -0,95	<0,001
Punkt końcowy		Wartość początkowa ± SD	MD ± SD	N	Wartość początkowa ± SD	MD (SD)
Podgrupa		SEM 0,25 – 0,5 mg		SEM 1 mg		
HbA1c (%)	537	8,35 ± 1,42	-0,94 ± 1,21	400	8,33 ± 1,44	-1,15 ± 1,27
Masa ciała (kg)	517	97,6 ± 22,5	-3,1 ± 3,7	391	103,1 ± 22,1	-4,8 ± 4,2
Podgrupa		Pacjenci stosujący insulinę		Pacjenci bez insuliny		
HbA1c (%)	372	8,65 ± 1,45	-1,08 ± 1,28	565	8,13 ± 1,38	-0,99 ± 1,21
Masa ciała (kg)	356	100,6 ± 22,7	-3,8 ± 4,4	552	99,6 ± 22,5	-3,9 ± 3,7
Punkt końcowy	N	Wartość początkowa ± SD	MD ± SD	95% CI		p
Masa ciała (kg)	908	100,0 ± 22,5	-3,9 ± 4,0	-4,1 – 3,6		<0,001
BMI (kg/m ²)	881	34,7 ± 7,0	-1,3 ± 1,3	-1,3 – 1,2		<0,001
SBP (mmHg)	902	126,6 ± 14,5	-4,0 ± 13,1	-4,8 – 3,1		<0,001
DBP (mmHg)	902	74,9 ± 8,8	-1,5 ± 8,8	-2,1 – 1,0		<0,001

*Średnia \pm SD (mediana) okresu obserwacji (miesiące) wyniosła $4,9 \pm 1,4$ (5,2)

DBP - SBP - SEM – semaglutyd

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym SPARE, po krótkim 6-miesięcznym okresie obserwacji, stwierdzono, iż stosowanie SEM (w połączeniu z insuliną lub innymi OAD) powoduje statystycznie istotny spadek wartości HbA1c i masy ciała u pacjentów z cukrzycą stosujących SEM w dawkach 0,25 mg, 0,5 mg i 1 mg względem wartości wyjściowych. Zmiany te obserwowane były niezależnie od rodzaju stosowanej terapii skojarzonej czy dawki semaglutydu. W badaniu zaobserwowano także statystycznie istotny spadek wartości SBP i DBP względem wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 po 6 miesiącach stosowania semaglutydu.

Po 6 miesiącach obserwacji u 45% chorych wartość HbA1c $\leq 7,0\%$, z kolei na początku badania HbA1c $\leq 7,0\%$ odnotowano u 12,1% pacjentów. Wartość HbA1c $\leq 8,0\%$ na koniec badania odnotowano u 79% chorych, natomiast na początku badania wartość ta wystąpiła u 46% pacjentów. Z kolei na koniec okresu obserwacji u 66% pacjentów odnotowano spadek wartości HbA1c $\geq 0,5\%$, a u 45% pacjentów odnotowano spadek HbA1c $\geq 1,0\%$.

Pacjenci przyjmujący insulinę wymagali statystycznie istotnej mniejszej dziennej dawki insuliny po dodaniu do terapii semaglutydu (0,82 vs 0,93 U/kg; $p < 0,001$).

Pośród 815 pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi hipoglikemii, nie zaobserwowano zmiany w odsetku osób zgłaszających co najmniej jeden przypadek tygodniowej hipoglikemii pomiędzy kwalifikacją do badania (4,3%) i końcem okresu obserwacji (4,7%) $p = 0,70$ czy w odsetku pacjentów zgłaszających co najmniej jeden przypadek ciężkiej hipoglikemii w roku pomiędzy kwalifikacją do badania a końcem okresu obserwacji (0,4% vs 0,5%; $p = 0,65$).

Podczas trwania badania nie zgłoszono żadnych przypadków zapalenia trzustki, raka rdzeniastego tarczycy lub nowej / postępującej retinopatii. 196 pacjentów (17,3%) nie ukończyło badania.

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

ChPL Ozempic

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jako działania niepożądane wskazano:

- bardzo często ($\geq 1/10$): hipoglikemię podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika, nudności oraz biegunkę,
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): 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.

W populacji pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, profil działań niepożądanych był podobny do profilu zaobserwowanego w innych badaniach fazy IIIa.

Specjalne ostrzeżenia i 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 wleczaniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA, dlatego nie zaleca się stosowania semaglutydu w tej grupie pacjentów.

Działanie na układ pokarmowy

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z reakcjami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą 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 semaglutylu; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutylu nie powinno być wznowiane.

Hipoglikemia

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

Retinopatia cukrzycowa

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i semaglutylu zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej. 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 semaglutylu.

FDA

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA.

- 28 września 2020

FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w związku z nową informacją dot. bezpieczeństwa stosowania agonistów receptora GLP-1 (w tym semaglutylu) wystąpienia hipoglikemii (informacje nieuwzględnione w AKL wnioskodawcy, opublikowane po złożeniu wniosku refundacyjnego).

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (dostęp: 4.01.2021)

- 19 marca 2020

FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w związku z nową informacją dot. bezpieczeństwa stosowania agonistów receptora GLP-1 (w tym semaglutylu) wystąpienia kwasicy ketonowej

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (dostęp 4.01.2021)

- 21 lutego 2018

Nieopublikowane dane sugerują zwiększone ryzyko zapalenia trzustki lub zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych zwanych metaplastją przewodu trzustkowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych lekami inkretynowymi (komunikat nie wymienia semaglutylu). Wyniki te oparto na badaniu niewielkiej liczby próbek tkanki trzustki pobranych od pacjentów po śmierci z nieokreślonych przyczyn. FDA zamierza ocenić nowe informacje dot. bezpieczeństwa.

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-investigating-reports-possible-increased-risk-pancreatitis-and-pre> (dostęp 4.01.2021r.)

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Ozempic).

EMA

Informacje z AKL wnioskodawcy:

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

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

Nie odnaleziono innych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca ubiega się o poszerzenie obecnego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Ozempic o populację chorych:

- leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²,
- oraz leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²,

a także zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego braku kontroli choroby (poziomu HbA1c ≥ 8%) oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m².

Z tego względu w AKL wnioskodawcy przyjęto, że komparatorami dla semaglutydu w powyższych subpopulacjach będą: inhibitory SGLT-2 (u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²) oraz intensyfikacja leczenia insuliną (u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT bezpośrednio porównujące semaglutyd z placebo jako terapię dodaną do insuliny lub insuliny (INS) + metforminy (MET) – SUSTAIN-5,
- metaanalizę sieciową Kanters 2019 pośrednio porównującą semaglutyd z inhibitorami SGLT-2,
- oraz 6 dodatkowych opracowań wtórnych (Li 2018, Witkowski 2018, Avgerinos 2019, Zhu 2019, CADTH 2019, Hussein 2020).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych wnioskodawca przedstawił także wyniki badania RCT porównującego bezpośrednio semaglutyd z placebo jako terapię dodaną do leczenia standardowego (0 – 2 OAD ± insulina) w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SUSTAIN-6). Badanie to zostało uwzględnione w poprzedniej ocenie leku Ozempic, także w ramach dodatkowych dowodów naukowych (raport: OT.4330.9.2019). Wnioskodawca w uzupełnieniu przekazał również wyniki badania SUSTAIN-4, jako dodatkowe dowody naukowe, które zostało wykluczone z części właściwej analizy klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator (choć zostało uwzględnione pośrednio w ramach włączonej metaanalizy Kanters 2019). Ze względu na populację pacjentów w badaniu (nieleczonych wcześniej insuliną) odstąpiono od jego omówienia w niniejszej analizie weryfikacyjnej. Badanie SUSTAIN-4 zostało również uwzględnione w poprzedniej ocenie leku Ozempic prowadzonej w Agencji, w ramach głównego porównania semaglutydu i insuliny glargine (raport: OT.4330.9.2019).

Przedstawione w AKL wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą, w badaniach nie wyodrębniano wyników dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym, tj. pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Najważniejsze ograniczenia badania SUSTAIN-5 włączonego do przeglądu dotyczące populacji to m.in.:

- odsetek pacjentów z HbA1c ≥ 8%, wyniósł w badaniu jedynie 37% w każdym ramieniu badania, u pozostałych pacjentów wartość ta wyniosła: HbA1c < 8%.
- kryteria włączenia w badanie nie uwzględniają potwierdzonego bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w związku z tym nie wiadomo jaki odsetek pacjentów w badaniu odpowiada wnioskowanej populacji pod względem tego parametru.
- wyjściowe BMI pacjentów również obejmuje szerszą grupę pacjentów niż populacja wnioskowana.

Należy zauważyć, że Ozempic (semaglutyd) uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w 2019 r., a wydana rekomendacja dotyczyła również węższego wskazania (*cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 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*) niż wskazanie

zarejestrowane. Obecny wniosek dotyczy poszerzenia wskazania, w którym Ozempic jest aktualnie refundowany. Przy poprzedniej ocenie leku Ozempic, analizę kliniczną wnioskodawcy oparto na jednym badaniu klinicznym SUSTAIN 4, dotyczącym porównania semaglutylu z insuliną glargine, które także nie zostało przeprowadzone w tak specyficznej populacji jak wskazana we wniosku (kryterium rozpoczęcia terapii lekiem Ozempic stanowił wówczas brak wyrównania glikemii, otyłość: BMI ≥ 35 kg/m² i stwierdzone wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe). Populacja w badaniu SUSTAIN 4 charakteryzowała się natomiast niższym średnim BMI (ok. 33 kg/m²) i brakiem określonego ryzyka sercowo-naczyniowego wśród pacjentów włączonych do próby. W celu zaprezentowania korzystnego wpływu semaglutylu na ryzyko sercowo-naczyniowe wnioskodawca przytoczył także, podobnie jak obecnie, wyniki badania SUSTAIN 6. Wyniki badania SUSTAIN 4 wskazały na wyższą skuteczność semaglutylu w porównaniu z insuliną glargine w zakresie m.in. redukcji poziomu HbA1c i masy ciała. Natomiast w zakresie zdarzeń niepożądanych semaglutyl wiązał się z mniejszą liczbą hipoglikemii oraz z wieloma zdarzeniami niepożądanymi, przede wszystkim dotyczącymi układu pokarmowego (raport: OT.4330.9.2019).

Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przedstawione w bieżącej analizie weryfikacyjnej, wskazują iż semaglutyl w porównaniu do placebo (podawanymi razem z insuliną lub insuliną + metforminą - SUSTAIN-5 lub podawanymi razem z 0 - 2 OAD \pm insulina - SUSTAIN-6) powoduje statystycznie istotną większą redukcję poziomu HbA1c i masy ciała (SUSTAIN-5, SUSTAIN-6) oraz FPG, SMPG, wskaźnika BMI i obwodu talii oraz statystycznie istotną większą redukcją skoków glikemii po posiłku (SUSTAIN-5).

W subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wartość wyjściową HbA1c (SUSTAIN-5) podano, że zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej:²²

- u pacjentów z wyjściowym HbA1c $\leq 8\%$ przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -0,88% (SD, 0,94); -1,32% (SD, 0,71), i -0,04% (SD, 0,98)
- u pacjentów z wyjściowym HbA1c $\geq 8\%$ przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -1,83% (SD, 1,00), -2,19% (SD, 0,86), oraz -0,28% (SD, 1,12).

Również wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wskazują, że stosowanie semaglutylu w dawkach 0,5 mg i 1 mg związane było ze statystycznie istotną większą redukcją HbA1c, stężenia glukozy na czczo (FPG) i redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2. Także odsetek pacjentów uzyskujący wartość HbA1c $< 7\%$ był znamienne statystycznie większy w grupach chorych stosujących semaglutyl 0,5 mg i 1 mg niż w przypadku pacjentów stosujących inhibitory SGLT-2.

Wyniki analizy skuteczności pozostałych przeglądów systematycznych włączonych do analizy wnioskodawcy (Avgerinos 2019, Hussein 2020, Li 2018, Witkowski 2018, CADTH 2019 i Zhu 2019) są spójne z wynikami badania SUSTAIN 5 i również wskazują m.in. na skuteczność semaglutylu w redukcji poziomu HbA1c i masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2, należy jednak zauważyć, że dotyczą m.in. także tych samych badań, które zostały włączone do AKL.

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania SUSTAIN-5 wskazują, iż średnio-ciężkie i łagodne zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS (SUSTAIN-5). Z kolei zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wymioty i biegunka występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS. Nudności występowały istotnie statystycznie częściej w obu grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS w porównaniu z PLA stosowanym razem z MET i INS. Podobne wnioski dotyczące bezpieczeństwa leku, przedstawiono przy ocenie Ozempic w 2019 r.

Wyniki badania SUSTAIN-6 odnośnie bezpieczeństwa stosowania semaglutylu w populacji z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, są zbieżne z przedstawionymi w poprzednim raporcie (Raport: OT.4330.9.2019) i wskazują, że stosowanie semaglutylu w porównaniu z placebo podawanymi razem z 0 - 2 OAD \pm insulina statystycznie istotnie zwiększyło ryzyko wystąpienia powikłań retinopatii. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w grupie leczonej semaglutylem w porównaniu z placebo przy ocenie ryzyka wystąpienia: zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, hospitalizacji niestabilnej dławicy piersiowej oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W badaniu SUSTAIN 6 nie zaobserwowano też istotnych statystycznie różnic odnośnie szansy wystąpienia: zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zaburzeń serca oraz ciężkich lub objawowych zdarzeń hipoglikemii w grupie semaglutylu i placebo u chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast w grupie SEM zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, a także statystycznie istotny

²² Podane wartości zostały odnalezione przez analityków Agencji w publikacji źródłowej.

większy odsetek zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Należy także zauważyć, że według autorów raportu AOTMiT z 2019 r. placebo nie stanowiło komparatora dla wnioskowanej technologii i przedstawienie wyników badania SUSTAIN-6 miało jedynie poglądowy charakter.

W metaanalizie Kanters 2019 nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa ze względu na raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji. Niemniej jednak autorzy metaanalizy wskazują, że obie grupy leków różnią się profilem bezpieczeństwa, ze względu na rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych, co utrudnia wiarygodne porównanie w zakresie bezpieczeństwa leków z tych grup. Zgodnie z AKL wnioskodawcy: *U chorych stosujących analogi receptora GLP-1 (w tym semaglutyd), do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zalicza się zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności i (rzadziej) wymioty, jednakże w większości przypadków zdarzenia te są przejściowe. Z kolei, u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT-2 udokumentowano zwiększone ryzyko infekcji narządów płciowych. Pomimo odmiennych mechanizmów działania oraz różnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia, wydaje się, że profil bezpieczeństwa analogów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 jest podobny, biorąc pod uwagę łatwość ich stosowania oraz brak różnic wskazujących na przewagę jednej terapii nad drugą.* Potwierdzeniem tego są informacje zawarte w ChPL obu grup leków, a także zalecenia PTD 2020, które również wskazują na odmienny mechanizm działania obu grup leków i różny profil działań niepożądanych (Tabela 7).

W ramach wyszukiwania dodatkowego przeprowadzonego przez analityków AOTMiT, odnaleziono jedną publikację (opracowanie wtórne Alfayez 2020), porównującą pośrednio semaglutyd z dulaglutydem oraz publikację Brown 2020 dotyczącą skuteczności praktycznej semaglutylu (badanie SPARE), opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Włączone do porównania Alfayez 2020 badania dotyczące semaglutylu i dulaglutylu różniły się pod kątem charakterystyki początkowej populacji chorych. Należy zauważyć, że w opracowaniu tym uwzględniono badanie SUSTAIN-6, przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych w AKL wnioskodawcy. Przeprowadzone porównanie pośrednie (Alfayez 2020) nie wykazało różnic pomiędzy zastosowaniem semaglutylu i dulaglutylu w kontekście ocenianego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Z kolei w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym SPARE, po krótkim 6-miesięcznym okresie obserwacji, stwierdzono, iż stosowanie SEM (w połączeniu z insuliną lub innymi OAD) powoduje statystycznie istotny spadek wartości HbA1c i masy ciała u pacjentów z cukrzycą stosujących SEM względem wartości wyjściowych. Zmiany te obserwowane były niezależnie od rodzaju stosowanej terapii skojarzonej czy dawki semaglutylu. Należy zauważyć, że zarówno obserwowany procentowy średni spadek HbA1c (SD): $-1,03 \pm 1,24$ (SPARE) vs $-1,4$ (0,09) dla SEM 0,5 mg i $-1,8$ (0,09) dla SEM 1 mg (SUSTAIN-5); jak i średnia zmiana masy ciała: $-3,1$ (3,7) w badaniu SPARE vs $-3,7$ (0,36) w SUSTAIN-5 dla grup SEM 0,5 mg oraz $-4,8$ (4,2) w SPARE vs $-6,4$ (0,36) w SUSTAIN-5 dla grup SEM 1 mg, były mniejsze w badaniu SPARE, które przeprowadzono w krótszym okresie obserwacji (6 mies.) w porównaniu do SUSTAIN-5 (30 miesięcy).

Ponadto spośród 815 pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi hipoglikemii (SPARE), nie zaobserwowano zmiany w odsetku osób zgłaszających co najmniej jeden przypadek tygodniowej hipoglikemii pomiędzy kwalifikacją do badania (4,3%) i końcem okresu obserwacji (4,7% $p = 0,70$) czy w odsetku pacjentów zgłaszających co najmniej jeden przypadek ciężkiej hipoglikemii w roku pomiędzy kwalifikacją do badania a końcem okresu obserwacji (0,4% vs 0,5%; $p = 0,65$). Podczas trwania badania nie zgłoszono żadnych przypadków zapalenia trzustki, raka rdzeniastego tarczycy lub nowej / postępującej retinopatii.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób, z uwagi na udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe dla tej grupy leków. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej. Terapia agonistą receptora GLP-1 w wytycznych klinicznych jest zalecana także jako alternatywa dla insuliny u osób, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy było niewystarczające. Wytyczne SIGN 2017 zalecają konkretnie zastosowanie GLP-1 u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg / m² w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy i/lub insuliną bazową, jako terapię trzeciego lub czwartego rzutu, gdy nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii za pomocą tych leków. Z kolei NICE zaleca stosowanie agonisty receptora GLP-1 dopiero w przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej innymi lekami, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² (lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością) lub BMI < 35 kg/m², oraz dla których terapia insulinowa miałaby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utrata masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom

współistniejącym z otyłością. Jednocześnie NICE zaleca kontynuację leczenia GLP - 1 tylko wtedy, gdy wystąpi korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol / mol [1,0%] HbA1c i utrata masy ciała o co najmniej 3% względem początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).

Podsumowując, otrzymane wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują, że stosowanie semaglutydu w populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą typu 2 znamienne statystycznie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo stosowanych razem z INS i MET jak i inhibitorów SGLT-2. Lek ma względnie bezpieczny profil działań niepożądanych, najczęściej występujące to działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. Należy tu jednak zwrócić także uwagę na nieliczne przypadki wystąpienia hipoglikemii, retinopatii cukrzycowej i jej powikłań oraz nowotworów. Dodatkowo, w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, dwukrotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w grupie semaglutydu w porównaniu z grupą placebo. Wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z ograniczeniami, głównie jeśli chodzi o populację wskazaną wnioskowaną. Niemniej jednak brak jest dowodów naukowych lepszej jakości, które pozwoliłyby na porównanie zastosowania semaglutydu i wskazanych komparatorów, z uwzględnieniem specyficznych subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu-2, wskazanych we wniosku refundacyjnym.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd, SEM) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 po niepowodzeniu terapii ≥ 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OADs, ang. *oral antidiabetic drugs*) lub insuliną bazową w skojarzeniu z ≥ 1 OAD, z poziomem hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} $\geq 8\%$, z BMI ≥ 30 kg/m² i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność ≥ 2 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Obecnie produkt leczniczy Ozempic jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 przed włączeniem insuliny, u chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wnioskowane wskazanie stanowi więc rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego semaglutydu o pacjentów z BMI w przedziale 30–35 kg/m² leczonych ≥ 2 OADs oraz o pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² leczonych insuliną w skojarzeniu z ≥ 1 OAD.

Technika analityczna

Wykorzystaniu technikę użyteczności kosztów (CUA) oraz uzupełniająco technikę efektywności kosztów (CEA).

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Ozempic²³ porównano z opcjami terapeutycznymi, które z największym prawdopodobieństwem zostaną zastąpione przez semaglutyd w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego. Za komparatory przyjęto:

- u pacjentów leczonych nieskutecznie ≥ 2 OADs: inhibitory SGLT-2, tj. kanagliglozynę w dawce 100 mg, CANA; empagliflozynę 10 mg, EMPA; dapagliflozynę 10 mg, DAPA;
- u pacjentów leczonych nieskutecznie insuliną bazową i ≥ 1 OAD: dostosowanie insulinoterapii (intensyfikację leczenia insuliną).

Komentarz do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6 AWA.

²³ Wniosek dotyczy produktu Ozempic w trzech prezentacjach: 0,25 mg, 0,5 mg i 1,0 mg. W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono dawki 0,25 mg, ponieważ zgodnie z ChPL Ozempic, dawkę 0,25 mg stosuje się w 4-tygodniowym okresie początkowym i nie jest ona dawką podtrzymującą.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy pacjenta i płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Koszty i efekty zdrowotne oszacowano w 50-letnim horyzoncie czasowym, który uznano za dożywotni. W ramach horyzontu czasowego przyjęto, że pierwsze 3 lata to okres przyjmowania SEM lub odpowiedniego komparatora, po czym następuje intensyfikację leczenia, tj. dożywotnie zastąpienie SEM lub komparatora insuliną w dawce 40 IU na dobę²⁴ w skojarzeniu z metforminą.

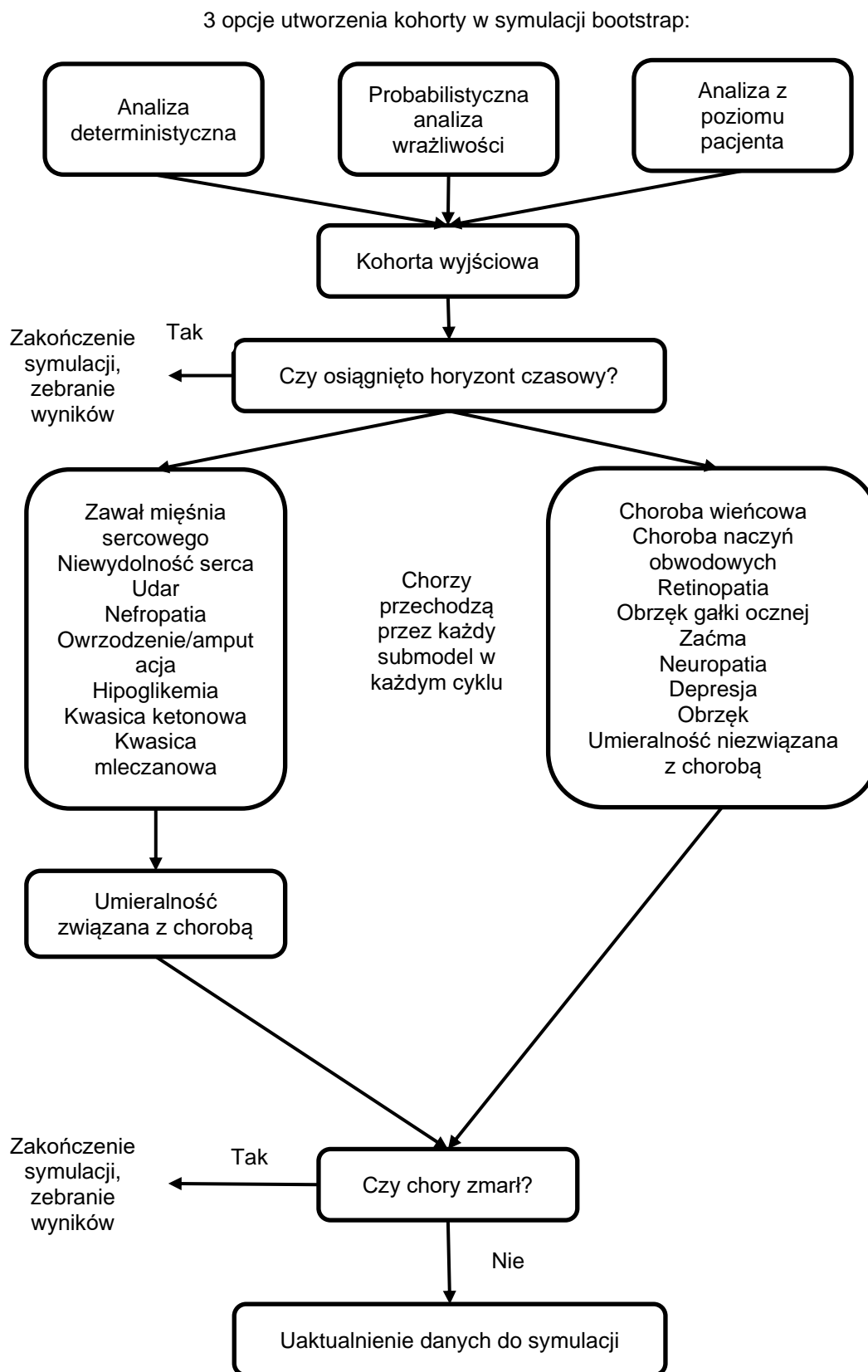
Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem aplikacji internetowej CORE Diabetes Model. W aplikacji zaimplementowany został model Markowa z submodelami, odpowiadającymi istotnym powikłaniom cukrzycy. Prowadzenie równoległych symulacji miało na celu modelowanie wzajemnego wpływu rozwijających się powikłań, zmieniającego się z każdym cyklem. Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 rok, z wyjątkiem submodeli dla hipoglikemii i stopy cukrzycowej, w których cykle mają długość odpowiednio 3 miesiące i 1 miesiąc. W analizie uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W modelu częściowo wykorzystano parametry kliniczne wbudowane centralnie. W zakresie danych kosztowych dostosowano model do krajowych warunków, a charakterystykę populacji oraz dane o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych technologii zaczerpnięto z AKL.

Na poniższym rysunku przedstawiono schematyczną strukturę modelu. Schemat uwzględnia niewykorzystaną w AE wnioskodawcy analizę z poziomu indywidualnego pacjenta. Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdz. 8.1 AE wnioskodawcy.

²⁴ Ponieważ do leczenia mogą zostać włączone różne insuliny, wnioskodawca na podstawie danych NFZ uwzględnił w obliczeniach średni koszt ważony udziałami dla insulin finansowanych ze środków publicznych. Przyjęto dawkę 40 IU/d, co odpowiada zdefiniowanej dawce dobowej (DDD) wg WHO.



Wykres 1. Struktura IMS Diabetes CORE Model (AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych o skuteczności klinicznej SEM i komparatorów były badania randomizowane III fazy SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5, porównujące odpowiednio SEM z insuliną glargine i SEM z placebo (jako terapie dodane do insuliny, z lub bez metforminy) oraz metaanaliza sieciowa Kanters 2019. Na podstawie badania SUSTAIN 4 wprowadzono do modelu dane o skuteczności SEM. Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio SEM z inhibitorami SGLT-2, skuteczność dla tej grupy komparatorów przyjęto jednakową jak dla semaglutylu w dawce 1,0 mg na podstawie badania SUSTAIN-4, po skorygowaniu o różnice wykazane w NMA Kanters 2019. W grupie leczonych insuliną bazową skojarzoną z ≥ 1 OADs, źródłem danych o skuteczności było badanie SUSTAIN 5.

Ponadto przyjęto założenie o liniowej zmianie HbA_{1c} do wartości 7% w pierwszym roku leczenia SEM i utrzymanie na tym poziomie do momentu intensyfikacji leczenia, czyli do upływu 3 lat. Założono również niezmiennosc wskaźnika BMI podczas leczenia SEM bądź komparatorem i powrót do wartości początkowej w wyniku intensyfikacji terapii po 3 latach.

W poniższych tabelach zestawiono dane o skuteczności klinicznej dla semaglutylu i komparatorów uwzględnione w modelu.

Tabela 31. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy: porównanie SEM vs inhibitory SGLT-2

Parametr	RCT SUSTAIN 4*		NMA Kanters 2019**		
	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	CANA 100 mg	EMPA 10 mg	DAPA 10 mg
Efekty leczenia (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej \pm SE)					
HbA _{1c} (%)					
SBP (mmHg)					
DBP (mmHg)					
TC (mg/dl)					
LDL (mg/dl)					
HDL (mg/dl)					
TG (mg/dl)					
BMI (kg/m ²)					
eGFR (mL/min/1,73 m ²)					

* dane z publikacji Aroda 2017 uzupełnione danymi wnioskodawcy

** skuteczność leczenia przyjęto jak dla semaglutylu 1 mg, po skorygowaniu o różnice obserwowane w opublikowanej metaanalizie sieciowej Kanters 2019 (AE wnioskodawcy, przypis do Tab. 7)

SEM – semaglutyd; CANA – kanagliflozyna; EMPA – empagliflozyna; DAPA – dapagliflozyna; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe; DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; TC – cholesterol całkowity; LDL – frakcja lipoprotein niskiej gęstości; HDL – frakcja lipoprotein wysokiej gęstości; TG – trójglicerydy; BMI – wskaźnik masy ciała; eGFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego; RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną; NMA – metaanaliza sieciowa

Tabela 32. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy: porównanie SEM vs intensyfikacja insulinoterapii

Parametr	RCT SUSTAIN 5*		
	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	Dostosowanie insulinoterapii
Efekty leczenia (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej \pm SE)**			
HbA _{1c} (%)			
SBP (mmHg)			
DBP (mmHg)			
TC (mmol/L)***			

Parametr	RCT SUSTAIN 5*		
	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	Dostosowanie insulinoterapii
Efekty leczenia (średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej ± SE)**			
LDL (mmol/L)***			
HDL (mmol/L)***			
TG (mmol/L)***			
BMI (kg/m ²)***			
eGFR (mL/min/1,73 m ²)^			

* dane z publikacji Rodbard 2018 uzupełnione danymi wnioskodawcy

** wyniki dla grupy pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku

*** zmianę w stosunku do wartości początkowej oszacowano na podstawie stosunku wartości końcowej do wartości początkowej oraz odpowiednich wartości końcowych; SE przyjęto takie jak dla podanych stosunków (AE wnioskodawcy, przypis do Tab. 7)

^ zmiany parametru eGFR pochodzą z badania PIONEER 8, porównującego SEM w formie doustnej z placebo

Skróty: SEM – semaglutyd; HbA_{1c} – hemoglobina glikowana; SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe; DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; TC cholesterol całkowity; LDL – frakcja lipoprotein niskiej gęstości; HDL – frakcja lipoprotein wysokiej gęstości; TG – trójglicerydy; BMI – wskaźnik masy ciała; eGFR – wskaźnik przesączania kłębuszkowego; RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną; NMA – metaanaliza sieciowa

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące różniące koszty medyczne:

- produktu Ozempic²⁵;
- komparatorów: kanagliflozyny, empagliflozyny i dapagliflozyny;
- doustnych leków przeciwcukrzycowych: metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (glimepirydu);
- insuliny i igieł do insulinoterapii;
- nakłuwaczy i pasków do oznaczania glikemii;
- leczenia powikłań cukrzycowych.

Najistotniejsze parametry kosztowe przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis wszystkich uwzględnionych kosztów znajduje się w rozdz. 8.2.4 AE wnioskodawcy.

Tabela 33. Najważniejsze parametry kosztowe przyjęte w AE wnioskodawcy

Parametr	PDD	Koszt [PLN] / PDD		Koszt [PLN] / rok	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Populacja chorych leczonych ≥2OAD					
Koszt SEM 1 mg	1 mg*				
Koszt SEM 0,5 mg	0,5 mg*				
Koszt CANA	100 mg	4,16	6,16	1 518,22	2 251,64
Koszt EMPA	10 mg	4,16	6,09	1 518,14	2 222,55
Koszt DAPA	10 mg	4,16	5,94	1 518,22	2 168,85
Koszt insuliny – intensywna insulinoterapia	40 IU	2,55	3,23	929,59	1 178,55
Koszt MET	2 g	0,34	0,64	124,23	232,62

²⁵ W analizie uwzględniono wyłącznie dawki 0,5 mg i 1,0 mg, pomijając dawkę 0,25 mg

Parametr	PDD	Koszt [PLN] / PDD		Koszt [PLN] / rok	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Koszt SUL (glimepiryd)	4 mg	0,30	0,61	111,21	223,63
Koszt pasków (leczeni OAD/GLP-1)	1,4	0,76	1,10	278,62	402,09
Koszt pasków – intensywna insulinoterapia	5	3,49	3,85	1 276,27	1 407,31
Koszt nakłuwaczy (leczeni OAD/GLP-1)	1,4	0,00	0,46	0,00	166,83
Koszt nakłuwaczy – intensywna insulinoterapia	5	0,00	1,60	0,00	583,92
Koszt igieł – intensywna insulinoterapia	3	0,00	1,69	0,00	617,95
Populacja chorych leczonych \geq1OAD i insuliną bazową					
Koszt SEM 1 mg	1 mg*				
Koszt SEM 0,5 mg	0,5 mg*				
Koszt MET	2 g	0,34	0,64	124,23	232,62
Koszt insuliny bazowej (leczeni SEM 1 mg + MET)	31,8 IU	2,09	2,86	763,20	1 043,51
Koszt insuliny bazowej (leczeni SEM 1 mg + MET)	33,8 IU	2,22	3,04	811,20	1 109,14
Koszt insuliny bazowej leczenia MET	36,3 IU	2,39	3,26	871,19	1 191,18
Koszt insuliny – intensywna insulinoterapia	40 IU	2,55	3,23	929,59	1 178,55
Koszt pasków (leczeni OAD + insulina)	2,0	1,06	1,53	387,84	559,70
Koszt nakłuwaczy (leczeni OAD + insulina)	2,0	0,00	0,64	0,00	232,23
Koszt igieł – insulina bazowa	1	0,00	0,56	0,00	205,98
Koszt pasków – intensywna insulinoterapia	5	3,49	3,85	1 276,27	1 407,31
Koszt nakłuwaczy – intensywna insulinoterapia	5	0,00	1,60	0,00	583,92
Koszt igieł – intensywna insulinoterapia	3	0,00	1,69	0,00	617,95

* dla semaglutylu przedstawiono dawkę tygodniową (jednorazowe podanie)

SEM – semaglutyd; CANA – kanagliflozyna; EMPA – empagliflozyna; DAPA – dapagliflozyna; MET – metformina; SUL – pochodna sulfonylomocznika; GLP-1 – agonista receptora GLP-1; OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy; PDD – przepisana dawka dobową

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawca posłużył się wartościami użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych domyślnymi dla modelu CORE (wersja 9.0). W przypadku wystąpienia u pacjenta więcej niż jednego powikłania cukrzycy jednocześnie, do obliczeń przyjmowano najniższą wartość użyteczności odpowiadającą występującym powikłaniom. Dodatkowy przegląd użyteczności przeprowadzony przez wnioskodawcę wykazał zgodność wartości zaimplementowanych w modelu z danymi literaturowymi.

Poniżej podsumowano użyteczności dla stanów zdrowotnych wykorzystane w analizie podstawowej wnioskodawcy. Wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oraz szczegółowy opis założeń jest dostępny w rozdz. 8.2.3 AE wnioskodawcy.

Tabela 34. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej wnioskodawcy

Zdarzenie lub stan w modelu	Wartość użyteczności	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 plamki żółtej	0,790	
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	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy użyteczności kosztów (CUA) przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Wyniki dodatkowej analizy efektywności kosztów (CEA) zostały przedstawione w rozdziałach 9 i 10 AE wnioskodawcy.

Obliczenia wykonano z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta), oddzielnie dla dwóch subpopulacji wyróżnionych w AE: dla chorych leczonych nieskutecznie ≥ 2 OADs i dla chorych leczonych nieskutecznie insuliną bazową w skojarzeniu z ≥ 1 OAD.

Przedłożona analiza podstawowa zawierała wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ, a w ramach grupy leczonej ≥ 2 OADs wnioskodawca ograniczył analizę podstawową do porównania z kanagliflozyną²⁶. Zdaniem AOTMiT takie podejście wpływa negatywnie na przejrzystość analizy, dlatego poniżej przedstawiono wyniki z obu perspektyw (NFZ, wspólnej), dla porównania semaglutylu ze wszystkimi komparatorami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²⁶ Wnioskodawca uzasadnia to podejście w następujący sposób: *W zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto kanagliflozynę, z uwagi na najlepsze numeryczne wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości.* (rozdz. 14 AE wnioskodawcy)

[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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej w odniesieniu do progu opłacalności aktualnego na dzień publikacji AWA, tj. 155 514 PLN/QALY.

[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]

W ramach AKL wnioskodawca nie przedstawił badania RCT wykazującego przewagę semaglutylu nad inhibitorami SGLT-2 ani nad dostosowaniem insulinoterapii w ocenianej populacji docelowej. Obszerniejszy komentarz do kwestii niezgodności włączonych badań z problemem decyzyjnym znajduje się w rozdziale 3.6 i 4.1.3.2 AWA. W związku z brakiem wykazania przewagi terapii semaglutylu nad refundowaną terapią alternatywną we wnioskowanej populacji, w randomizowanym badaniu klinicznym, **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Uzupełniając niezgodności względem wymagań minimalnych, wnioskodawca przeprowadził stosowne obliczenia w części populacji, która obejmowała leczonych nieskutecznie ≥ 2 OADs. Przyjmując perspektywę NFZ, wartość CZN, przy której koszt stosowania leku Ozempic nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (CUR), oszacowano względem wszystkich inhibitorów SGLT-2 objętych analizą. Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego w dniu złożenia analiz, wszystkie leki z grupy inhibitorów SGLT-2 należą do jednej grupy limitowej, zatem koszt ponoszony przez płatnika nie zależy od wyboru konkretnej substancji. Tym samym niemożliwe jest wyłonienie najtańszej technologii alternatywnej. Wynik z perspektywy NFZ względem wszystkich inhibitorów SGLT-2 przedstawia poniższa tabela.

Kolejna tabela przedstawia wynik obliczeń CZN wynikającej z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. W tym przypadku kalkulacje wykonano względem dapagliflozyny, czyli najtańszego refundowanego produktu spośród CANA, EMPA i DAPA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości w postaci analizy jednokierunkowej. Pełny opis testowanych parametrów wraz z uzasadnieniem zmienności znajduje się w rozdz. 8.5.1 AE wnioskodawcy. Główne parametry, których wpływ na wyniki AE testowano w deterministycznej analizie wrażliwości obejmowały:

- perspektywę analizy;
- analizowaną populację;
- czas do intensyfikacji terapii;

- skuteczność leczenia;
- koszty leczenia powikłań;
- użyteczności stanów zdrowia;
- komparator (w ramach porównania z inhibitorami SGLT-2);
- redukcję dawki insuliny podczas stosowania semaglutylu (w ramach porównania z dostosowaniem insulinoterapii);
- koszt interwencji stosowanej w ramach intensyfikacji terapii;
- postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy;
- horyzont analizy;
- stopy dyskontowe.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

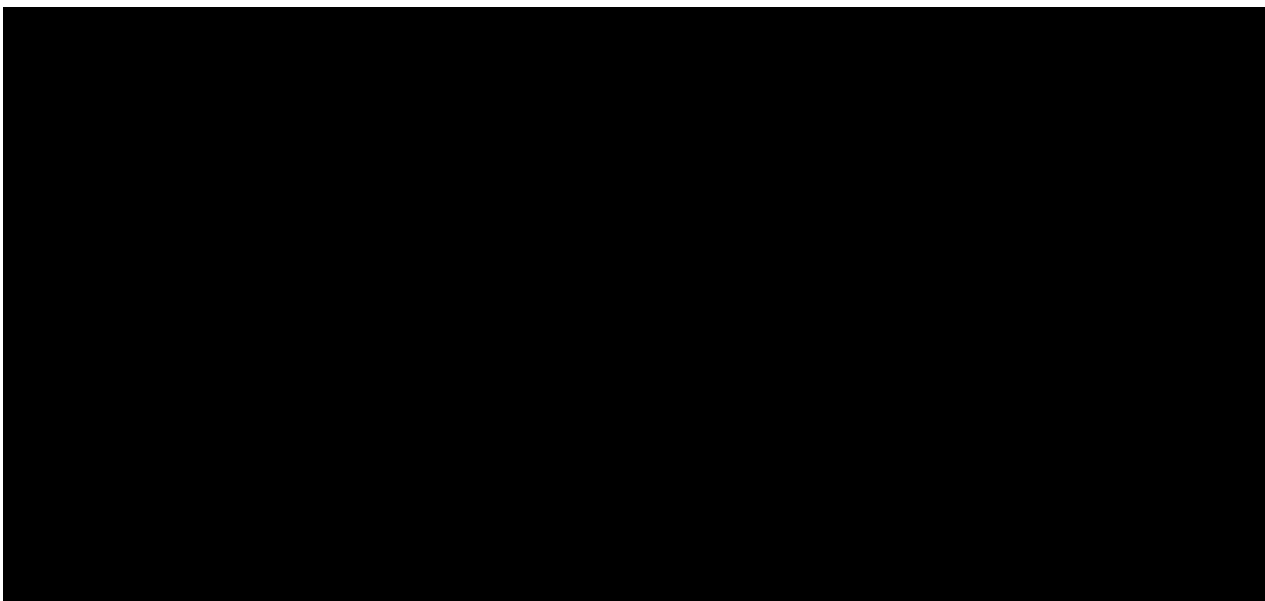
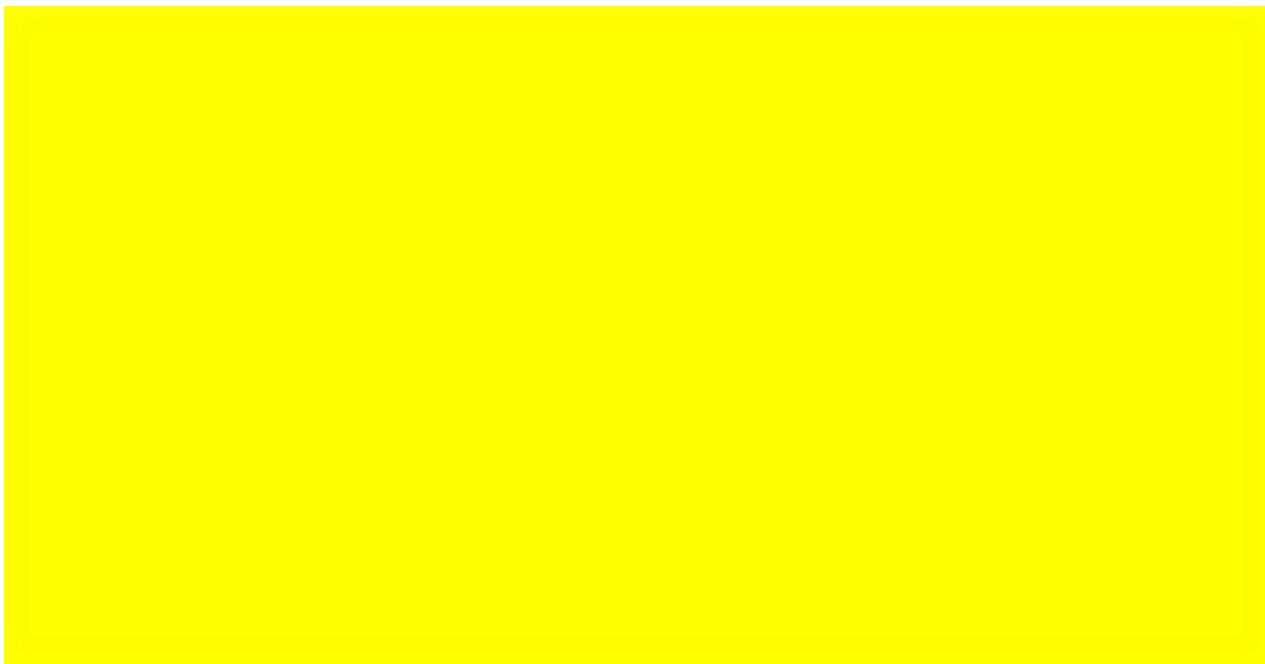
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) w odniesieniu do wybranych komparatorów.

[Redacted] Wnioskodawca nie przeprowadził symulacji dla porównania z empagliflozyną i dapagliflozyną.

[Redacted]

[Redacted]





Pełne wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wraz z opisem metodyki znajdują się w rozdziałach 9 i 10 AE wnioskodawcy oraz w rozdz. 3.5 uzupełnień do analiz.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. 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/?	Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych na cukrzycę typu 2 po niepowodzeniu terapii ≥ 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OADs) lub insuliną bazową w skojarzeniu z ≥ 1 OAD. W części analizy dotyczącej grupy leczonej ≥ 2 OADs, uwzględniono populację scharakteryzowaną badaniem SUSTAIN 4, tj. chorych po nieskutecznym leczeniu metforminą, z lub bez pochodnej sulfonilomocznika (SUL). W dwulekowej farmakoterapii cukrzycy typu 2 możliwe do zastosowania są także skojarzenia wykraczające poza metforminę z SUL, tym samym stanowi to zawężenie względem populacji wnioskowanej. Wątpliwości budzi również uwzględnienie w analizach glimepirydu jako jedynej pochodnej sulfonilomocznika, pomimo znaczących udziałów glikazydu w refundacji (Uchwała Rady NFZ Nr 6/2020/IV). Do tej kwestii odniesiono się szerzej w rozdz. 5.3.1 AWA.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Zaproponowane przez wnioskodawcę komparatory nie wyczerpują technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. W ramach przeglądu uzupełniającego, analitycy AOTMiT odnaleźli opracowanie wtórne Alfayez 2020, porównujące pośrednio SEM z dulaglutydem. Wyniki opisane w tej publikacji przedstawiono w rozdz. 4.2.2 AWA, a obszerniejszy komentarz do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził AE z wykorzystaniem techniki kosztów użyteczności oraz – uzupełniająco – kosztów efektywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza uwzględnia perspektywę płatnika publicznego i perspektywę wspólną płatnika i świadczeniobiorcy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Dane o skuteczności i bezpieczeństwie dla inhibitorów SGLT-2 uzyskano poprzez przyjęcie założenia o jednakowej skuteczności substancji czynnych z tej grupy i semaglutylu w dawce 1,0 mg, a następnie skorygowanie danych o różnicę wykazane w NMA Kanters 2019.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 50-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	Konstrukcja modelu CORE nie umożliwia edytowania przeprowadzonych przez wnioskodawcę symulacji, zatem bezpośrednia weryfikacja założeń nie była możliwa. Szersze omówienie tego ograniczenia znajduje się w rozdz. 5.3.1 AWA.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej pochodzą z modelu CORE. Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd użyteczności potwierdził zgodność wartości domyślnych w modelu z danymi literaturowymi.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 11 AE wnioskodawcy)

- *Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika. [...] W przypadku inhibitorów SGLT-2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) efekt leczenia przyjęto jak dla semaglutylu podawanego podskórnie w dawce 1 mg, po uwzględnieniu różnic wykazanych w metaanalizie sieciowej Kanters 2019.*

Komentarz analityka Agencji:

Brak badań RCT bezpośrednio porównujących technologię ocenianą z komparatorami (inhibitorami SGLT-2) stanowi poważne ograniczenie analizy. Uwydatnieniem tego ograniczenia jest fakt, że populacja objęta metaanalizą Kanters 2019 jest szersza od wnioskowanej. Ponadto w ramach NMA Kanters 2019 – i w konsekwencji w całej AKL - nie przeprowadzono porównania SEM z inhibitorami SGLT-2 w zakresie bezpieczeństwa. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania SEM vs inhibitory SGLT-2 powinny być więc interpretowane ze szczególną ostrożnością.

- *W populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD w zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto kanagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę i dapagliflozynę) uwzględniono w analizie wrażliwości.*
- *W niniejszej analizie nie uwzględniono semaglutylu 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 analityka Agencji:

Wniosek dotyczy produktu leczniczego Ozempic w trzech prezentacjach, w tym w dawce 0,25 mg. Choć zgodnie z ChPL Ozempic dawka 0,25 mg jest jedynie dawką podawaną przejściowo przez okres 4 tygodni, w razie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie ona stanowiła obciążenie dla płatnika. Tym samym semaglutyd w dawce 0,25 mg powinien być uwzględniony w analizie ekonomicznej.

- *Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez zewnętrzny model CORE oraz 48 scenariuszy łącznie dla analiz podstawowych 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, przy czym*

Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca opiera swoją analizę ekonomiczną na centralnym modelu dostępnym za pośrednictwem sieci. Centralny, sieciowy charakter aplikacji nie pozwala na weryfikację przeprowadzonych przez wnioskodawcę obliczeń, ponieważ dane wejściowe są widoczne jako nieedytowalne pakiety. Dane wejściowe zostały opisane w AE wnioskodawcy, niemniej zawartość pakietów w modelu jest niedostępna z poziomu konta udostępnionego AOTMiT. W związku z tym niemożliwe jest prześledzenie obliczeń, krok po kroku, od danych wejściowych do końcowych wyników. Ponadto, interfejs modelu nie pozwala na edytowanie dowolnie wybranych zmiennych i obserwowania wpływu zmian na wynik analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wybrane ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 11 AE wnioskodawcy)

- [...] przyjęto, że populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4 (po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika) i badania SUSTAIN 5 (po nieskuteczności terapii insuliną bazową±metforminą), jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych.
- W badaniu SUSTAIN 4 semaglutyd i insulinę glarginę stosowano jako lek dodany do metforminy w monoterapii (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (52%), natomiast w badaniu SUSTAIN 5 semaglutyd i placebo stosowano jako lek dodany do insuliny w monoterapii (17%) lub insuliny w skojarzeniu z metforminą (83%).
- W badaniu SUSTAIN 5, oceniającym stosowanie semaglutylu i placebo jako terapia dodana do insuliny±metforminy, w miarę możliwości dawki insuliny i metforminy miały pozostać stabilne przez okres badania, z wyjątkiem zmniejszenia dawki z powodu hipoglikemii lub przekroczenia określonego poziomu stężenia glukozy we krwi. W tych przypadkach chorym proponowano intensyfikację terapii (tzw. leki ratunkowe). Wzrost podstawowej dawki insuliny był pierwszym wyborem leczenia ratunkowego. Z powodu braku możliwości swobodnego dostosowania dawki insuliny w celu odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c w badaniu, oszacowana skuteczność dostosowania insulinoterapii może być zaniżona, co stanowi ograniczenie analizy.

Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityka Agencji

W badaniu SUSTAIN 4, 48% uczestników stosowało semaglutyd lub insulinę jako dodatek do metforminy w monoterapii. Wniosek refundacyjny dotyczy stosowania SEM po niepowodzeniu ≥ 2 OADs lub ≥ 1 OAD i insuliny, zatem niemal połowa populacji w badaniu SUSTAIN 4 nie jest zgodna z wnioskowaną. Jednocześnie badania SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 oceniały skuteczność i bezpieczeństwo SEM jako dodatku do MET z lub bez SUL, bądź MET z insuliną. Wnioskowane wskazanie dopuszcza stosowanie szerszej gamy leków przeciwcukrzycowych niż zostało określone we włączonych badaniach.

Ponadto jednym z elementów wnioskowanego wskazania jest wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji docelowej, podczas gdy kryteria kwalifikacji do badań SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 nie uwzględniały tego parametru. Trudno zatem stwierdzić w jakim stopniu populacja opisana w badaniach odpowiada wnioskowanej w tym zakresie. (patrz także komentarz w rozdz. 4.1.3.2)

Zastrzeżenia AOTMiT budzi selektywne uwzględnienie danych na temat bezpieczeństwa stosowania semaglutylu. W analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące hipoglikemii, pomijając wszelkie zdarzenia niepożądane związane z przewodem pokarmowym. Według ChPL Ozempic, u odpowiednio 17,0% oraz 19,9% pacjentów leczonych semaglutylem w dawce 0,5 mg oraz 1 mg wystąpiły nudności, u 12,2% oraz 13,3% biegunka, zaś u 6,4% oraz 8,4% wymioty. [...] Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia produktu były zaburzenia układu pokarmowego. Nieuwzględnienie ww. danych może skutkować nieprawidłowym wnioskowaniem na temat bezpieczeństwa terapii semaglutylem.

W tabeli na początku rozdziału 5.3 zwrócono uwagę na uwzględnienie w analizach glimepirydu jako jedynej pochodnej sulfonylomocznika. Takie podejście nie ma podparcia klinicznego ani nie znajduje uzasadnienia w danych płatnika publicznego. Zgodnie z Uchwałą Rady NFZ Nr 6/2020/IV, wśród wszystkich finansowanych SUL, glimepiryd ma udział ok. 59,3% w kwocie refundacji, a nieuwzględniony w AE wnioskodawcy gliklazyd – ok. 40,6%. Pozostałe związki (głipizyd, glikwidon) odpowiadają za mniej niż 0,2% refundacji. Tym samym pominięcie gliklazydu wydaje się niezasadne. Komentarz do wyboru komparatorów przez wnioskodawcę znajduje się w rozdz. 3.6 AWA.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach walidacji wewnętrznej i zewnętrznej odniesiono się do przeglądu badań na temat użyteczności, zawartego w analizie ekonomicznej dla insuliny detemir (AE Levemir, BIP 176/2014). Wnioskodawca przeprowadził uaktualnienie wyszukiwania, a z odnalezionych publikacji wynika, że domyślny zestaw użyteczności modelu CORE odpowiada wartościom literaturowym.

Nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych dla semaglutylu spełniających założone kryteria, tym samym nie przeprowadzono walidacji konwergencji. Analitycy Agencji uznają zakres przeprowadzonej walidacji

za wystarczający. Szczegółowy opis walidacji modelu znajduje się w rozdziale 8.4 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia cen progowych, wyznaczonych względem obowiązującego na dzień publikacji analizy weryfikacyjnej progou opłacalności, przedstawiono w rozdziale 5.2.2. AWA.

Z powodów opisanych w rozdz. 5.3.1 pełna weryfikacja danych wejściowych do modelu nie była możliwa. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja w możliwym zakresie nie wykazała krytycznych ograniczeń. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca dokonał oceny opłacalności stosowania semaglutydu (SEM) w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 po niepowodzeniu terapii ≥ 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OADs) lub insuliną bazową w skojarzeniu z ≥ 1 OAD, z poziomem hemoglobiny glikowanej $HbA_{1c} \geq 8\%$, z BMI ≥ 30 kg/m² i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Obliczenia prowadzono osobno dla dwóch subpopulacji wyodrębnionych w analizie z wykorzystaniem techniki użyteczności kosztów oraz, dodatkowo, efektywności kosztów. Jako komparatory w grupie leczonych ≥ 2 OADs przyjęto inhibitory SGLT-2 (kanagliflozynę, empagliflozynę, dapagliflozynę), a w grupie leczonych insuliną bazową z ≥ 1 OAD – intensyfikację insulinoterapii.

Poza powyższymi implikacjami, brak badań oceniających bezpośrednio SEM vs inhibitory SGLT-2 stanowi ograniczenie danych wejściowych do modelu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, co należy traktować jako poważne ograniczenie całej analizy ekonomicznej. Porównania z komparatorami dokonano w oparciu o badania SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5, które stanowią źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie semaglutydu. Parametry dotyczące skuteczności komparatorów wnioskodawca uzyskał przyjmując założenie o jednakowej skuteczności jak dla SEM w dawce 1,0 mg, a następnie korygując wyniki o wnioski z metaanalizy Kanter's 2019. Z tego względu – oraz z uwagi na fakt, iż populacja uwzględniona w NMA Kanter's 2019 jest szersza od wnioskowanej – wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. Podkreślenia wymaga także niezgodność populacji wnioskowanej z objętą badaniami SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 w zakresie wcześniejszego leczenia.

Dodatkowym ograniczeniem jest włączenie danych o bezpieczeństwie semaglutydu w wąskim zakresie. Model nie uwzględnia zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym, które według ChPL Ozempic występują u niemal 20% pacjentów i są najczęstszymi prowadzącymi do przerwania leczenia (3,9% w przypadku dawki 0,5 mg i ok. 5% w przypadku dawki 1,0 mg).

W analizie został wykorzystany internetowy model IMS CORE. Jego budowa nie pozwala na prześledzenie obliczeń wnioskodawcy, a dane wejściowe nie mogły zostać zweryfikowane – ani edytowane – przez AOTMiT. Oprócz wymienionych zastrzeżeń, nieodnalezienie analiz farmakoekonomicznych dla produktu Ozempic dodatkowo utrudnia ocenę wiarygodności wyników AE wnioskodawcy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), rozszerzenia dostępu do finansowania semaglutylu podawanego podskórnie (Ozempic) do chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone przez pojedynczego pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak rozszerzenia populacji docelowej oraz refundację produktu leczniczego w grupie limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Ozempic w rozszerzonej populacji docelowej chorych na cukrzycę typu 2 w ramach istniejącej grupy limitowej.

W analizie wnioskodawca pominął populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi (ang. *oral antidiabetic drug*, OAD) z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m² z uwagi na to, że w tej grupie chorych technologia wnioskowana jest obecnie refundowana. Przyjęto, że w tej populacji wydatki inkrementalne wyniosą 0 zł. Wyodrębniono dwie subpopulacje pacjentów:

- subpopulacja 1: \geq 2 OAD (bez insuliny), z HbA1c \geq 8% i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
- subpopulacja 2: insuliny + \geq 1OAD, z HbA1c \geq 8% i z BMI \geq 30 kg/m².

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (w tym wartości skrajnych), w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in.: charakterystyki pacjentów, w tym odsetka chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, udziału chorych stosujących leki z grupy inhibitorów SGLT-2 w subpopulacji 1 oraz wielkość zredukowanej dawki insuliny w subpopulacji 2. Przetestowano łącznie 11 alternatywnych scenariuszy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Szczegółowy opis przyjętych założeń oraz uwzględnionych parametrów został przedstawiony w rozdziałach 2.1 oraz 2.6 BIA wnioskodawcy.

Populacja

Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględniając dwie populacje:

- subpopulacja 1: ≥ 2 OAD (bez insuliny), z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²,
- subpopulacja 2: INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m².

W oszacowaniach wykorzystano dane NFZ przedstawione w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” odnoszące się do liczby dorosłych pacjentów przyjmujących najczęstsze kombinacje kupionych substancji czynnych, stosowanych w leczeniu cukrzycy w 2018 r.

W kolejnych etapach oszacowań uwzględniono odsetki chorych spełniające kryteria włączenia do leczenia – dane zaczerpnięto z publikacji Witek 2012. Wnioskodawca założył, że odsetek chorych z powikłaniami cukrzycy, tj. chorobą wieńcową, chorobami naczyń mózgowych i obwodowych, będzie odpowiadał odsetkowi chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Poniżej przedstawiono uzasadnienie wnioskodawcy (Aneks do Analiz HTA, s. 135):

W wariacie podstawnym przyjęto addytywny charakter powikłań sercowo-naczyniowych co jest założeniem konserwatywnym (41,0% + 11,5% + 11,0%(...)) i pomija możliwość współwystępowania powikłań. Uwzględnienie współwystępowania chorób zmniejszyłoby oszacowany udział. Ze względu na brak tak szczegółowych danych, możliwość współwystępowania powikłań została pominięta.

Przy założeniu niezależności powikłań sercowo-naczyniowych oraz nefrologicznych i okulistycznych (badanie Witek 2012, przy pominięciu innych powikłań), częstość ich występowania wynosiłaby ponad 100% (...). Sugeruje to istotne nakładanie się i współwystępowanie powikłań cukrzycowych u chorego.

W analizie uwzględniono również skłonność do współplacenia oraz rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku) w populacji docelowej. Wyniki BIA oszacowano w oparciu o liczbę pacjentolat tj. pełnych 12-miesięcznych terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Oszacowanie rocznej liczebności populacji w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1.2 oraz 2.1.4)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Populacja dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię ≥ 2 OAD	Rok 1. – 647 642 Rok 2. – 679 804	Prognoza wnioskodawcy na podstawie danych NFZ przedstawionych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” 2019.
B.	Populacja dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię INS+ ≥ 1 OAD	Rok 1. – 404 776 Rok 2. – 424 877	
C.	Odsetek chorych leczonych INS bazową		Dane wnioskodawcy – Konsensus ekspertów
D.	Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9%	Witek 2012
E.	Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ²	59,6%	Witek 2012
F.	Odsetek chorych z BMI między 30 kg/m ² a 35 kg/m ²	35,6%	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych przedstawionych w publikacji Witek 2012

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
G.	Odsetek chorych z powikłaniami cukrzycy	63,5%	Założenie wnioskodawcy na podstawie danych przedstawionych w publikacji Witek 2012
H.	Odsetek chorych skłonnych do współplacenia		Na podstawie danych wewnętrznych wnioskodawcy – założenie wnioskodawcy
I.	Rozpowszechnienie technologii		
J.	Odsetek chorych realnie leczonych semaglutydem		H.* I.
K.	Liczebność subpopulacji 1: ≥ 2 OADs, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m ²		A.* D.* F.* G.* J.
L.	Liczebność subpopulacji 2: INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m ²		B.* C.* D.* E.* G.* J.
Ł.	Liczebność chorych rozpoczynających i kontynuujących leczenie semaglutydem – populacja pacjentów obejmujących subpopulację 1 i 2		K. + L.
M.	Liczba pacjentolat – pełnych 12-miesięcznych terapii		Wnioskodawca założył stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutydem – 8,3% chorych miesięcznie. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w modelu elektronicznym wnioskodawcy w arkuszach <i>Populacja</i> oraz <i>Stopniowe wchodzenie</i>

Dawkowanie

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu zakłada, że produkt Ozempic o dawce 0,25 mg, 0,5 mg lub 1 mg będzie przyjmowany raz w tygodniu.

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutylu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. W jednym opakowaniu produktu leczniczego o pojemności 1,5 ml mieszczą się cztery dawki zawierające 0,5 mg leku, natomiast w opakowaniu o pojemności 3 ml znajdują się 4 dawki substancji czynnej zawierające 1 mg semaglutylu. Zatem bez względu na przyjmowaną dawkę leku podczas leczenia podtrzymującego jedno opakowanie pokrywa 4-tygodniowe zapotrzebowanie.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących (szczegóły: BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.6.):

- koszty substancji czynnych (semaglutylu, insuliny, metforminy, pochodnej sulfonylomocznika),
- koszty podania insuliny (koszty igieł),
- koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (koszty pasków i lancetów).

Ponadto, przyjęto następujące założenia (BIA wnioskodawcy, s. 39):

- *W analizie przyjęto bardzo konserwatywne założenie, że leki inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie.*
- *Ze względu na zbliżoną częstość istotnych działań niepożądanych, przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych nie są czynnikiem w istotny sposób różnicującym oba zdefiniowane scenariusze. Przy czym ich pominięcie stanowi konserwatywne założenie analizy, mając na uwadze spodziewaną większą częstość epizodów hipoglikemii w grupie chorych leczonych insuliną.*
- *Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.*

Założono również, że semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insuliny finansowanych w ramach katalogu D.

Koszty różniące zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

Udziały w rynku

Produkt leczniczy Ozempic został objęty refundacją w styczniu 2020 r., zatem udziały w rynku semaglutylu nie uległy stabilizacji. W oparciu o skłonność do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku) w ramach analizy podstawowej przyjęto, że odsetek chorych leczonych semaglutylem w populacji docelowej [redacted]. Nie odniesiono się do wielkości udziałów w rynku przejmowanych przez semaglutylid względem udziałów poszczególnych komparatorów.

Wnioskodawca założył stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutylem i przejmowanie udziałów w rynku od technologii alternatywnych. Ponadto, (...) *oszacowanie liczby chorych leczonych poszczególnymi dawkami semaglutylu określono na podstawie zadeklarowanej sprzedaży we wniosku refundacyjnym. Oszacowanie zostało przeprowadzone na podstawie historycznych doświadczeń rynkowych i stopniowego zwiększania się liczby pacjentów leczonych dawkami większymi, doświadczeń rynkowych z innych krajów oraz przewidywanego rozwoju rynku leków przeciwcukrzycowych w Polsce (Aneks do analizy HTA wnioskodawcy, s.134). Udziały dla poszczególnych dawek produktu leczniczego zostały przedstawione w tabeli poniżej.*

Tabela 42. Udział poszczególnych dawek semaglutylu (odsetek chorych) w oparciu o zadeklarowaną sprzedaż we wniosku refundacyjnym.

Dawka	I rok	II rok
SEM 0,25	[redacted]	[redacted]
SEM 0,5	[redacted]	[redacted]
SEM 1,0	[redacted]	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	ok. 1000*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentolat w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

* Stan na maj 2020 r. – oszacowania wnioskodawcy

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ozempic, [redacted]

Z perspektywy pacjenta roczny [redacted] w populacji leczonej insuliną nastąpi [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku*	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

* W analizie wnioskodawca pominął populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m² z uwagi na to, że w tej grupie chorych technologia wnioskowana jest obecnie refundowana. Przyjęto, że wień koszt tej populacji nie ulega zmianie zatem koszty w scenariuszu istniejącym oraz nowym są takie same – wydatki inkrementalne wyniosą 0.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. 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	Wnioskodawca pewną część założeń oparł na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej oraz w oparciu o dane wewnętrzne. Należy zaznaczyć, że część założeń uznano za podejście konserwatywne (szczegóły: rozdział 6.3.1). Zmienność uwzględnionych parametrów została przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Parametrem, który wiąże się z największą niepewnością, bowiem nie udostępniono danych pozwalających na jego weryfikację, jest odsetek pacjentów stosujących Ozempic w populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	W obliczeniach nie uwzględniono że w populacji pacjentów \geq 75 r.ż. produkty lecznicze takie jak: insuliny, metformina i glimepiryd są dostępne za darmo (arkusz D Obwieszczenia MZ). Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie pt. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019 – udział pacjentów \geq 75 r.ż. w populacji ogólnej chorych realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy we krwi w Polsce w 2018 r. wyniósł 27,16% ²⁸ . Należy jednak zaznaczyć, że według uzyskanych danych NFZ za I. poł. 2020 r. liczba pacjentów \geq 75 r.ż., u których zrefundowano produkt leczniczy Ozempic, wyniosła 87, zatem udział pacjentów w populacji ogółem stanowi ok. 5%. Udział pacjentów \geq 75 r.ż w populacji chorych u których zrefundowano leki z grupy limitowej 251.0 lub 252.0 wyniósł natomiast 11%.

²⁸ Oszacowanie analityka AOTMiT na podstawie danych przedstawionych w tabeli 4.1 zamieszczonej na s. 30 raportu NFZ „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca na podstawie wewnętrznych danych określił skłonność do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku). W ramach analizy podstawowej oszacowano, że odsetek chorych leczonych semaglutydem w populacji docelowej wyniesie [redacted]. Nie odniesiono się do wielkości udziałów w rynku przejmowanych przez semaglutyd względem udziałów komparatorów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Wnioskodawca obliczenia oparł na danych NFZ dot. liczebności dorosłych pacjentów stosujących farmakoterapię, danych epidemiologicznych oraz założeniach własnych. Obecnie nie ma leków, które byłyby refundowane w ocenianym wskazaniu, produkty lecznicze są refundowane we wskazaniach szerszych lub węższych. Udostępnione AOTMiT dane NFZ dotyczące liczebności chorych ze współistniejącą cukrzycą i otyłością nie pozwalają zweryfikować oszacowań wnioskodawcy, bowiem spośród pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy jedynie u ok. 5% rozpoznano otyłość (szczegóły: rozdz. 3.3). Należy też zaznaczyć, że dane NFZ dotyczące sprzedaży technologii wnioskowanej, wskazują na to, że udziały w rynku nie uległy stabilizacji (szczegóły rozdz. 3.5). Zatem dane NFZ nie pozwalają na określenie przyszłej sprzedaży produktu leczniczego Ozempic we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Liczebność populacji docelowej we wniosku została określona w oparciu o dwie subpopulacje: subpopulacja 1: ≥ 2 OADs, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m ² ; subpopulacja 2: INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m ² . Zatem nie uwzględniono całej populacji pacjentów objętej wnioskiem refundacyjnym tj. ≥ 2 OADs, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m ² . Wobec powyższego nie wyznaczono wydatków płatn ka publicznego w całej populacji objętej we wnioskowanym wskazaniu i nie jest możliwe zweryfikowanie czy twierdzenia przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości (w tym wartości skrajnych), w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in.: charakterystyki pacjentów, w tym odsetka chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, udziału chorych stosujących leki z grupy inhibitorów SGLT-2 w subpopulacji 1 oraz wielkość zredukowanej dawki insuliny w subpopulacji 2. Przetestowano łącznie 11 alternatywnych scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 7)

1. *Projektowane wskazanie refundacyjne semaglutylu podawanego podskórnie częściowo pokrywa populację już leczoną semaglutylem w postaci podskórnej (chorzy z HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), stąd w analizie pominięto tą populację jako populację już zabezpieczaną lekowo.*

Komentarz analityka Agencji:

Wobec powyższego nie wyznaczono wydatków płatnika publicznego w całej populacji objętej refundacją w wnioskowanym wskazaniu i nie jest możliwe zweryfikowanie czy twierdzenia przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.

Z pewną niepewnością związane jest też założenie dotyczące braku zmiany liczebności populacji chorych z HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wnioskowane usunięcie ze wskazania refundacyjnego warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy, powoduje rozszerzenie wskazania refundacyjnego w populacji z BMI ≥ 35 kg/m². Brak jest danych pozwalających określić jak duża mogłaby to być zmiana, jednak można przypuszczać, że będzie stosunkowo niewielka. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy (Aneks do Analiz HTA, s. 97): *Brzmienie wskazania refundacyjnego (zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy) związane jest z większą elastycznością stosowania semaglutylu, niemniej jednak po uwzględnieniu okresu do pierwszego oznaczenia HbA1c po zmianie leczenia oraz okresu stabilizacji leczenia należy przyjąć, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od <6 miesięcy jest pomijalnie mała i nie będzie mieć istotnego przełożenia na wybór komparatorów. Tym samym nie będzie rzutować na oszacowania analizy wpływu na budżet.*

Zniesienie kryterium czasowego wyłącznie dla semaglutylu, może potencjalnie prowadzić do przejścia rynku od dulaglutylu znajdującego się obecnie w tej samej grupie limitowej co technologia wnioskowana.

2. *Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia semaglutylem w postaci podskórnej w Polsce. Raportowane części stosowania poszczególnych grup leków, opublikowane w raporcie NFZ, stanowią wiarygodny punkt wyjścia do dalszych oszacowań, ale zawężania populacji zdefiniowane wskazaniem refundacyjnym powodują, że konieczne jest przyjęcie założeń, zarówno dotyczących charakterystyki chorych (odsetek chorych z określonym BMI, HbA1c, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), jak również przyjęcie założeń co do wysycenia rynku i skłonności do zakupu leku (dane Wnioskodawcy). Ograniczeniem powyższych danych jest traktowanie parametrów jako zmiennych niezależnych. Nie mniej, powyższe podejście jest powszechnie stosowane w tego typu analizach i było pozytywnie weryfikowane przez analityków AOTMiT.*

Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca założył w BIA, że odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym będzie odpowiadał populacji z chorobą wieńcową, chorobą naczyń mózgowych oraz chorobą naczyń obwodowych. Uwzględnienie odsetków wyłącznie dla ww. powikłań cukrzycowych nie jest zgodne z ocenianym wskazaniem, bowiem wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zdefiniowane jest jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, wiek ≥ 60 dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Wnioskodawca uznał iż jest to założenie konserwatywne, wskazując, że (Aneks do Analiz HTA, s. 135-136):

W wariacie podstawnym przyjęto addytywny charakter powikłań sercowo-naczyniowych co jest założeniem konserwatywnym (41,0% + 11,5% + 11,0% (...)) i pomija możliwość współwystępowania powikłań. Uwzględnienie współwystępowania chorób zmniejszyłby oszacowany udział. Ze względu na brak tak szczegółowych danych, możliwość współwystępowania powikłań została pominięta.

Przy założeniu niezależności powikłań sercowo-naczyniowych oraz nefrologicznych i okulistycznych (badanie Witek 2012, przy pominięciu innych powikłań), częstość ich występowania wynosiłaby ponad 100% (...). Sugeruje to istotne nakładanie się i współwystępowanie powikłań cukrzycowych u chorego. (...)

Odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że

W oparciu o powyższe uzasadnienie, uznano, że wartość oszacowanego odsetka pacjentów, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jest prawdopodobna.

Parametrem, który wiąże się z największą niepewnością z uwagi na to, że nie przedstawiono danych pozwalających na jego weryfikację, jest odsetek pacjentów stosujących Ozempic w populacji docelowej. Odsetek pacjentów realnie stosujących technologię wnioskowaną oszacowano w oparciu o skłonność do współpłacenia () oraz rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku) (I. rok).

Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie

W oparciu o powyższe dane można stwierdzić, że przyjęta przez wnioskodawcę skłonność do współpłacenia może być oraz wraz ze wzrostem liczby stosowanych produktów leczniczych

3. *Podejście analityczne oraz przyjęte dane (w tym odsetki chorych leczonych lekami z grupy iSGLT-2 w subpopulacji 1) przyjęto zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznych. Przyjęte podejście uznano za najbardziej wiarygodne ze względu na ograniczenia danych sprzedażowych, np. dla iSGLT-2 – krótki okres refundacji i spodziewane dynamiczne zmiany struktury rynku w najbliższych miesiącach.*
4. *W ramach scenariusza aktualnego w subpopulacji 1 chorzy mogą stosować lek z grupy inhibitorów SGLT-2 lub leki z innych grup (w tym również leki nierefundowane w analizowanym wskazaniu), tj. iDPP-4, aGLP-1, akarboza, insulina NPH. Niektórzy chorzy mogą kontynuować dotychczasowe suboptymalne leczenie. W analizie przyjęto bardzo konserwatywne (bezpieczne dla płatnika) założenie, że terapie inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie. Stąd, pomimo przejmowania rynku (np. z insuliny NPH) nie będą generowane oszczędności dla płatnika. Takie upraszczające podejście analityczne przeszacowuje wyniki analizy wpływu na budżet.*
5. *Ze względu na zbliżoną częstość istotnych działań niepożądanych, w tym epizodów hipoglikemii, przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych nie są czynnikiem w istotny sposób różnicującym oba zdefiniowane scenariusze. Przy czym ich pominięcie stanowi konserwatywne założenie analizy.*
6. *Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.*

²⁹ Dane z raportu przedstawiono w AWA Forxiga nr. OT.4330.6.2019

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AWA/36_AWA_4330_6_2019_Forxiga_18.04.2019.pdf

(data dostępu:

21.01.2021 r.)

Ograniczenia dodatkowe:

W oszacowaniach wnioskodawcy nie uwzględniono że w populacji pacjentów ≥ 75 r.ż. produkty lecznicze takie jak: insuliny, metformina i glimepiryd są dostępne za darmo (arkusz D Obwieszczenia MZ). Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie pt. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019 – udział pacjentów ≥ 75 r.ż. w populacji ogólnej chorych realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy we krwi w Polsce w 2018 r. wyniósł 27,16%³⁰.

Należy jednak zaznaczyć, że według danych NFZ uzyskanych za I. połowę 2020 r., liczba pacjentów ≥ 75 r.ż., u których zrefundowano produkt leczniczy Ozempic, wyniosła 87. Zatem udział pacjentów w populacji ogólnej stosującej technologię wnioskowaną stanowi ok. 5%. Udział pacjentów ≥ 75 r.ż w populacji chorych u których zrefundowano leki z grupy limitowej 251.0 lub 252.0 wyniósł natomiast 11%.

Z uwagi na niski odsetek pacjentów ≥ 75 r.ż stosujących technologię wnioskowaną oraz niską cenę produktów leczniczych znajdujących się na liście 75+ odstąpiono od obliczeń własnych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych). Przeprowadzono łącznie 11 scenariuszy (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.8).

Przeprowadzona analiza wrażliwości [redacted], zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy.

[redacted] Dla rozważanego wariantu wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

[redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, [redacted] Wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenie budżetu płatnika publicznego wynikające z rozszerzenia populacji docelowej. W analizie wnioskodawca pominął populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi z HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m² z uwagi na to, że w tej grupie chorych technologia wnioskowana jest obecnie refundowana. Przyjęto, że w tej populacji wydatki inkrementalne wyniosą 0 zł. Wyodrębniono dwie subpopulacje pacjentów:

- subpopulacja 1: ≥ 2 OAD (bez insuliny), z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²;
- subpopulacja 2: insuliny + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m².

³⁰ Oszacowanie analityka AOTMiT na podstawie danych przedstawionych w tabeli 4.1 zamieszczonej na s. 30 raportu NFZ „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w I oraz II roku refundacji [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował łącznie 11 alternatywnych scenariuszy.

Przeprowadzona analiza wrażliwości [redacted], zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy.

[redacted] Dla rozważanego wariantu wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

[redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, [redacted] Wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy.

Parametrem, który wiąże się z największą niepewnością z uwagi na to, że nie przedstawiono danych pozwalających na jego weryfikację, jest odsetek pacjentów stosujących Ozempic w populacji docelowej. Odsetek pacjentów realnie stosujących technologię wnioskowaną oszacowano w oparciu o skłonność do współpłacenia ([redacted]) oraz rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku) (I. rok [redacted]). Należy jednak zaznaczyć, że [redacted] (szczegóły rozdział 6.3.1).

Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie przeprowadzonych oszacowań (szczegóły: rozdz. 6.3). Obecnie nie ma leków, które byłyby refundowane w ocenianym wskazaniu, produkty lecznicze są refundowane we wskazaniach szerszych lub węższych. Wg danych za I półrocze liczebność pacjentów, u których zrefundowano produkt leczniczy Ozempic wyniosła 1 634 pacjentów ogółem. Należy jednak zaznaczyć, że Ozempic został objęty refundacją od stycznia 2020 r. – dane NFZ dotyczące sprzedaży technologii wnioskowanej, wskazują na to, że jej udziały w rynku nie uległy stabilizacji (szczegóły rozdz. 3.5).

W opinii Anny Śliwińskiej, Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, liczebność chorych u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie wskazania wyniesie 20-35 tys. (szczegóły rozdz. 3.3). Szacunki te [redacted] należy jednak zaznaczyć, że przedstawiciel pacjentów przyjął wysoki odsetek pacjentów stosujących technologię wnioskowaną w populacji docelowej tj. 50-70%, zatem oszacowanie może być zawyżone. Wnioskodawca w oparciu o skłonność do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku) w ramach analizy podstawowej przyjął, że odsetek chorych leczonych semaglutylem w populacji docelowej wyniesie [redacted]. Warto zwrócić też uwagę, że oszacowania przedstawiciela organizacji pacjentów obejmują całą populację, zaś oszacowania wnioskodawcy obejmują wyłącznie populację o którą wskazanie zostanie rozszerzone.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że nastąpi *obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych – cetuksymabu (Erbix, grupa limitowa 1057.0, Cetuximab), paliwizumabu (Synagis, grupa limitowa 1073.0, Palivizumab).*³¹

Wybór leku wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji czynnych – patenty dla produktów Erbix (cetuksymab), Synagis (paliwizumab) już wygasły,³² w związku z czym oszczędności mogą być generowane od momentu wprowadzenia finansowania semaglutylu w analizowanym wskazaniu. Preparaty biopodobne dla cetuksymabu, paliwizumabu są w fazie badań.³³

W analizie przyjęto 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 jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie

Uwolnione środki pozwolą

³¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>

³² Generics and Biosimilar Initiative. Patent expiry dates for biologicals: 2016 update. <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2016-update.html>; <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>

³³ GaBI. Biosimilars of cetuximab. Last update 13/04/2018. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-cetuximab>;

GaBI. Biosimilars of palivizumab. Posted 01/12/2017. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-palivizumab>;

GaBI. Biosimilars of tocilizumab. Posted 29/07/2016. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-tocilizumab>;

GaBI. Generics applications under review by EMA – July 2019 Posted 02/08/2019. <http://www.gabionline.net/Generics/General/Generics-applications-under-review-by-EMA-July-2019>.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania semaglutylu (SEM) w leczeniu cukrzycy typu 2 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7 stycznia 2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „semaglutide” oraz „Ozempic”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne: G-BA 2019, SMC 2019, TLV 2018, ZIN 2018 oraz 2 pozytywne rekomendacje warunkowe: CADTH 2019 i PBAC 2019. Dodatkowo odnaleziono rekomendacje AWMSG 2018 i HAS 2019, które były pozytywne w częściach dotyczących stosowania SEM w wybranych terapiach skojarzonych, i negatywne dla SEM w monoterapii. Rekomendacja HAS 2019 była negatywna także dla skojarzenia SEM z insuliną.

Ponadto na stronie internetowej NCPE odnaleziono zalecenie przeprowadzenia pełnej analizy farmakoekonomicznej³⁴. Z kolei brytyjski instytut NICE odstąpił od wydania rekomendacji refundacyjnej, dokonując oceny semaglutylu w ramach wytycznych praktyki klinicznej łącznie z innymi agonistami receptora GLP-1. Uzasadniono to większą wartością takiego podejścia i wątpliwościami, czy przeprowadzanie indywidualnej oceny jest zasadne.³⁵

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na nie mniejszą skuteczność SEM w porównaniu z dulaglutydem. Wszystkie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczą wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmują stosowanie SEM w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym. Spośród 5 rekomendacji odnoszących się do wcześniejszego stosowania insuliny, 4 były pozytywne (SMC 2019, AWMSG 2018, TLV 2018, ZIN 2018), a jedna negatywna (HAS 2019).

Większość rekomendacji nie odnosi się do stosowania u pacjentów z określonym BMI, z wyjątkiem HAS 2019 i ZIN 2018. Komitet HAS uznał, że produkt leczniczy Ozempic skojarzony z metforminą, z lub bez SUL, może być traktowany jako dodatkowa alternatywa w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m². ZIN 2018 rekomenduje SEM dla chorych z BMI ≥ 30 kg/m² po nieskutecznym 3-miesięcznym leczeniu optymalnie dostosowaną dawką insuliny bazowej w skojarzeniu z metforminą, z lub bez SUL, w najwyższych tolerowanych dawkach. W rekomendacji ZIN 2018 wprowadzono dodatkowe ograniczenie BMI ≥ 35 kg/m² u pacjentów leczonych nieskutecznie najwyższymi tolerowanymi dawkami metforminy i SUL, jeżeli nie jest stosowana insulina.

Warunkowe rekomendacje odnosiły się do konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą (w przypadku PBAC – dulaglutydem; CADTH – bd.), co wynikało z niewystarczającej dodanej wartości klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

³⁴ Na stronie internetowej NCPE nie określono charakteru rekomendacji, jednak zgodnie z przedstawionymi informacjami semaglutyl został objęty refundacją we wrześniu 2018 r. (<http://www.ncpe.ie/drugs/semaglutide-ozempic/>, dostęp: 11.01.2021 r.)

³⁵ Pełne uzasadnienie odstąpienia od indywidualnej oceny jest dostępne pod adresem: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Block-scoping-reports/Batch-64-block-scoping-report.pdf> (dostęp: 11.01.2021 r.)

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla semaglutylu (Ozempic)

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów w skojarzeniu z metforminą, gdy jej maksymalna dawka wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają pożądaną kontrolę glikemii	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla SEM stosowanego w ocenianym wskazaniu pod warunkiem zapewnienia kosztów terapii nieprzekraczających kosztów leczenia najtańszym lekiem refundowanym, gdy monoterapia metforminą jest niewystarczająca w kontrolowaniu glikemii w przebiegu cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Na podstawie przedstawionych badań RCT stwierdzono przewagę SEM nad dulaglutylem w zakresie obniżenia poziomu HbA_{1c} i zmniejszenia masy ciała u pacjentów leczonych nieskutecznie metforminą. Zdaniem CADTH, wyniki porównań pośrednich wskazujące na większą redukcję HbA_{1c} w porównaniu z komparatorami (SEM vs inni agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 i SUL) należy traktować z ostrożnością z uwagi na relatywnie niską jakość tych porównań. Dodatkowa analiza <i>post hoc</i> wykazała, że SEM skojarzony z metforminą nie jest gorszy od sitagliptyny, eksenatydu i insuliny glargine w obniżaniu masy ciała i poziomu HbA_{1c}. W związku z ograniczeniami danych klinicznych dotyczących trzeciej linii leczenia, wnioskowanie na temat skuteczności SEM w skojarzeniu z ≥1 lekiem przeciwcukrzycowym jest ograniczone. Z tego względu CADTH nie rekomenduje podawania SEM jako dodatku do metforminy i innego leku przeciwcukrzycowego.</p> <p>W rekomendacji CADTH zwrócono uwagę, że przedłożona analiza ekonomiczna nie była transparentna i wiązała się z poważnymi ograniczeniami. Zaproponowany koszt produktu Ozempic, przewyższająca większość alternatywnych technologii z wyjątkiem liraglutylu, uznano za nieuzasadniony dowodami klinicznymi.</p>
G-BA 2019, IQWiG 2019 (Niemcy)	<p>Leczenie skojarzone cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów z chorobą układu krążenia, u których nie uzyskano kontroli glikemii z zastosowaniem diety, ćwiczeń fizycznych i leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, - co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi 	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla semaglutylu w ocenionym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji G-BA stwierdzono na podstawie danych klinicznych, że stosowanie SEM w skojarzeniu z lekami doustnymi u pacjentów z chorobami układu krążenia, może przynieść niewielką dodatkową korzyść w leczeniu cukrzycy typu 2 w subpopulacjach leczonych nieskutecznie jednym lub co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.</p> <p>W ocenie IQWiG, w żadnej z docelowych subpopulacji nie udowodniono dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania semaglutylu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi bądź z insuliną.</p>
HAS 2019 (Francja)	Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych jako dodatek do diety i ćwiczeń: w monoterapii gdy metformina jest przeciwwskazana lub występuje nietolerancja, bądź w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla semaglutylu skojarzonego z metforminą z lub bez pochodnej sulfonylomocznika (SUL) oraz negatywną rekomendację dla semaglutylu w monoterapii, w terapii dwulekowej z SUL lub insuliną bazową, bądź w terapii trójlekowej z metforminą i insuliną bazową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Na podstawie danych klinicznych uznano, że produkt leczniczy Ozempic skojarzony z metforminą z lub bez SUL może być traktowany jako dodatkowa alternatywa w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z BMI ≥30 kg/m², zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Jednocześnie stwierdzono brak wystarczającej korzyści klinicznej, by zalecić refundację SEM w monoterapii, w terapii dwulekowej z SUL lub insuliną bazową, bądź w terapii trójlekowej z metforminą i insuliną bazową.</p> <p>Pomimo wysokiej korzyści klinicznej skojarzenia SEM z metforminą z lub bez SUL, Komitet zwraca uwagę na brak dodanej wartości klinicznej w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Proponowany poziom refundacji to 65%.</p>
PBAC 2019 (Australia)	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych z niewystarczającą kontrolą glikemii w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika bądź z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika, o ile dowolny z tych leków jest przeciwwskazany lub wystąpiła nietolerancja	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla semaglutylu w terapii dwulekowej z metforminą lub SUL, bądź terapii trójlekowej z metforminą i SUL, pod warunkiem zrównania kosztów z kosztami stosowania dulaglutylu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC w swojej rekomendacji zwraca uwagę na niewystarczające dowody na potwierdzenie wyższości SEM nad dulaglutylem i eksenatydem i nie akceptuje kosztów przewyższających koszty stosowania dulaglutylu. Zdaniem PBAC, produkt Ozempic nie oferuje klinicznie istotnej poprawy skuteczności bądź zmniejszenia toksyczności w porównaniu z dulaglutylem. Nie zidentyfikowano niezaspokojonej potrzeby medycznej ze względu na dużą liczbę alternatywnych terapii cukrzycy typu 2.</p> <p>Stwierdzono, że jednakowa cena dla różnych prezentacji nie została wystarczająco uzasadniona i wycena dawki 0,5 mg odbędzie się według obowiązujących przepisów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019 (Szkocja)	Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych jako dodatek do diety i ćwiczeń: w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciw-cukrzycowymi lub z insuliną	Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla semaglutylu w ocenionym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie badań RCT i porównania pośredniego (NMA) stwierdzono korzyść ze stosowania SEM w terapii dwulekowej lub trójlekowej w odniesieniu do zmiany poziomu HbA _{1c} . Z analizy ekonomicznej wynika, że SEM jest technologią dominującą w porównaniu z dulaglutylu, liraglutylu i eksenatylu w docelowej populacji. SMC nie może rekomendować semaglutylu w monoterapii, ponieważ wniosek wytwórcy dotyczył wyłącznie stosowania SEM w skojarzeniu z innymi lekami przeciw-cukrzycowymi.
AWMSG 2018 (Walia)	Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych: - jako uzupełnienie doustnych leków przeciw-cukrzycowych lub insuliny - w monoterapii w przypadku nietolerancji bądź przeciwwskazań do stosowania metforminy	Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla semaglutylu stosowanego jako uzupełnienie doustnych leków przeciw-cukrzycowych lub insuliny oraz negatywną dla SEM w monoterapii w przypadku nietolerancji bądź przeciwwskazań do stosowania metforminy. <u>Uzasadnienie:</u> Badania III fazy wykazały przewagę semaglutylu nad dulaglutylu (w populacji leczonej tylko metforminą, badanie SUSTAIN 7) i nad eksenatylu o przedłużonym uwalnianiu (u chorych przyjmujących metforminę oraz jeden do dwóch dodatkowych doustnych leków przeciw-cukrzycowych, badanie SUSTAIN 3). Stosowanie semaglutylu wiązało się z IS większym obniżeniem poziomu HbA _{1c} i większą utratą wagi. W porównaniu pośrednim (NMA) stwierdzono dodatkowo przewagę SEM nad dulaglutylu, liraglutylu, liksysenatylu i eksenatylu* o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z insuliną bazową. W warunkach walijskiego systemu opieki zdrowotnej, SEM stosowany jako uzupełnienie terapii dwu- lub trójlekowej bądź jako dodatek do insuliny bazowej, jest technologią dominującą nad wszystkimi agonistami GLP-1 z wyjątkiem liksysenatylu.
NCPE 2018 (Irlandia)	Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 u dorosłych jako dodatek do diety i ćwiczeń: w monoterapii gdy metformina jest przeciwwskazana lub występuje nietolerancja, bądź w skojarzeniu z innymi lekami przeciw-cukrzycowymi	Po przyspieszonej ocenie w NCPE, zalecono pełną ocenę farmakoekonomiczną na podstawie proponowanej ceny z uwzględnieniem obecnie dostępnych terapii. We wrześniu 2018 semaglutyl został objęty refundacją przez Health Service Executive.
TLV 2018 (Szwecja)	Leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciw-cukrzycowymi lub insuliną bazową	Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla semaglutylu w ocenianym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano przewagę produktu semaglutylu względem dulaglutylu oraz liksysenatylu w zakresie redukcji poziomu HbA _{1c} .
ZIN 2018 (Holandia)	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych z niewystarczającą kontrolą glikemii oraz: - z BMI ≥ 35 kg/m ² , przy nieskuteczności najwyższych tolerowanych dawek metforminy i SUL, jeżeli nie jest stosowana insulina; - z BMI ≥ 30 kg/m ² oraz nieskutecznym 3-miesięcznym leczeniem optymalnie dostosowaną dawką insuliny bazowej w skojarzeniu z metforminą, z lub bez SUL w najwyższych tolerowanych dawkach (SEM jako dodatek do insuliny i metforminy)	Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla semaglutylu w ocenionym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Zawężenie rekomendacji refundacyjnej względem wskazania rejestracyjnego wyniku z dostosowania warunków refundacji SEM do finansowanych agonistów receptora GLP-1, tj. eksenatylu, liraglutylu liksysenatylu i dulaglutylu. W ocenie ZIN, wszystkie wymienione leki mogą być stosowane zamiennie.

*Nazwy handlowe preparatów zawierających poszczególne substancje czynne: dulaglutyl – Trulicity; liraglutyl – Victoza, Saxenda; eksenatyl – Bydureon (o przedłużonym uwalnianiu), Byetta; liksysenatyl – Lyxumia. Spośród wymienionych preparatów, na dzień publikacji opracowania, wyłącznie dulaglutyl jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – la Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; ZIN – Zorginstituut Nederland; RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną. IS – istotny statystycznie; NMA – metaanaliza sieciowa; SUL – pochodne sulfonilomocznika; SEM – semaglutyl

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[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]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[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]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24 listopada 2020 r. znak: PLR.4500.802.2020.5.KK, PLR.4500.803.2020.5.KK, PLR.4500.807.2020.5.KK, 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania względem obecnie refundowanego o populację chorych:

- leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²,
- oraz leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m²,

a także zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego braku kontroli choroby (poziomu HbA1c \geq 8%) oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI \geq 30 kg/m².

Problem zdrowotny

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD 2020, leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycy jest monoterapia metforminą, a w przypadku jej nieskuteczności zaleca się dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- γ . Po nieskuteczności leczenia dwoma lekami antyglukemizującymi, zalecana jest terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ). Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Ozempic we wnioskowanym wskazaniu wskazał leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (u chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD, z BMI w zakresie 30 - 35 kg/m²) oraz intensyfikację leczenia insuliną (u chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną bazową, z BMI \geq 30 kg/m²).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT bezpośrednio porównujące semaglutyd z placebo jako terapię dodaną do insuliny lub insuliny (INS) + metforminy (MET) – SUSTAIN-5,

- metaanalizę sieciową Kanters 2019 pośrednio porównującą semaglutyd z inhibitorami SGLT-2,
- oraz 6 dodatkowych opracowań wtórnych (Li 2018, Witkowski 2018, Avgerinos 2019, Zhu 2019, CADTH 2019, Hussein 2020).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych wnioskodawca przedstawił także wyniki badania RCT porównującego bezpośrednio semaglutyd z placebo jako terapię dodaną do leczenia standardowego (0 – 2 OAD ± insulina) w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (SUSTAIN-6). Badanie to zostało uwzględnione w poprzedniej ocenie leku Ozempic, także w ramach dodatkowych dowodów naukowych (raport: OT.4330.9.2019). Wnioskodawca w uzupełnieniu przekazał również wyniki badania SUSTAIN-4, jako dodatkowe dowody naukowe, które zostało wykluczone z części właściwej analizy klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator (choć zostało uwzględnione pośrednio w ramach włączonej metaanalizy Kanters 2019). Ze względu na populację pacjentów w badaniu (nieleczonych wcześniej insuliną) odstąpiono od jego omówienia w niniejszej analizie weryfikacyjnej. Badanie SUSTAIN-4 zostało również uwzględnione w poprzedniej ocenie leku Ozempic prowadzonej w Agencji, w ramach głównego porównania semaglutylu i insuliny glargine (raport: OT.4330.9.2019).

W ramach wyszukiwania dodatkowego przeprowadzonego przez analityków AOTMiT, odnaleziono opracowanie wtórne Alfayez 2020, w którym porównano pośrednio semaglutyd z dulaglutylidem oraz publikację Brown 2020 dotyczącą skuteczności praktycznej semaglutylu (badanie SPARE), opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Włączone do porównania Alfayez 2020 badania dotyczące semaglutylu i dulaglutylu różniły się pod kątem charakterystyki początkowej populacji chorych. Należy zauważyć, że w opracowaniu tym uwzględniono badanie SUSTAIN-6, przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych w AKL wnioskodawcy.

Przedstawione w AKL wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą, w badaniach nie wyodrębniano wyników dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym, tj. pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Najważniejsze ograniczenia badania SUSTAIN-5 włączonego do przeglądu dotyczące populacji to m.in.:

- odsetek pacjentów z HbA1c \geq 8%, wyniósł w badaniu jedynie 37% w każdym ramieniu badania, u pozostałych pacjentów wartość ta wyniosła: HbA1c $<$ 8%.
- kryteria włączenia w badaniu nie uwzględniają potwierdzonego bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w związku z tym nie wiadomo jaki odsetek pacjentów w badaniu odpowiada wnioskowanej populacji pod względem tego parametru.
- wyjściowe BMI pacjentów również obejmuje szerszą grupę pacjentów niż populacja wnioskowana.

Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przedstawione w bieżącej analizie weryfikacyjnej, wskazują iż semaglutyd w porównaniu do placebo (podawanymi razem z insuliną lub insuliną + metforminą - SUSTAIN-5 lub podawanymi razem z 0 - 2 OAD ± insulina - SUSTAIN-6) powoduje statystycznie istotną większą redukcję poziomu HbA1c i masy ciała (SUSTAIN-5, SUSTAIN-6) oraz FPG, SMPG, wskaźnika BMI i obwodu talii oraz statystycznie istotną większą redukcję skoków glikemii po posiłku (SUSTAIN-5). W badaniu tym statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z HbA1c $<$ 7% w grupach SEM wyniósł około 61% (0,5 mg) i 79% (1 mg) a w grupie z intensyfikacją insulinoterapii 11%. Z kolei różnica średniej zmiany masy ciała u pacjentów leczonych 0,5 mg SEM względem pacjentów z intensyfikacją insulinoterapii SEM wyniosła -2,31 kg, a u pacjentów leczonych 1 mg SEM odpowiednio -5,06 kg.

W subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wartość wyjściową HbA1c (SUSTAIN-5) podano, że zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej:

- u pacjentów z wyjściowym HbA1c \leq 8% przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -0,88% (SD, 0,94); -1,32% (SD, 0,71), i -0,04% (SD, 0,98)
- u pacjentów z wyjściowym HbA1c \geq 8% przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -1,83% (SD, 1,00), -2,19% (SD, 0,86), oraz -0,28% (SD, 1,12).

Również wyniki metaanalizy sieciowej Kanters 2019 wskazują, że stosowanie semaglutylu w dawkach 0,5 mg i 1 mg związane było ze statystycznie istotną większą redukcją HbA1c, stężenia glukozy na czczo (FPG) i redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2. Szansa wystąpienia HbA1c<7% była odpowiednio ponad 4,07, 2,53, i 2,70 razy większa w grupie SEM w porównaniu z grupą otrzymującą kanagliflozynę, empagliflozynę i dapagliflozynę.

Wyniki analizy skuteczności pozostałych przeglądów systematycznych włączonych do analizy wnioskodawcy (Avgerinos 2019, Hussein 2020, Li 2018, Witkowski 2018, CADTH 2019 i Zhu 2019) są spójne z wynikami badania SUSTAIN 5 i również wskazują m.in. na skuteczność semaglutylu w redukcji poziomu HbA1c i masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2, należy jednak zauważyć, że dotyczą m.in. także tych samych badań, które zostały włączone do AKL.

W badaniu obserwacyjnym SPARE, po krótkim 6-miesięcznym okresie obserwacji, stwierdzono, iż stosowanie SEM (w połączeniu z insuliną lub innymi OAD) powoduje statystycznie istotny spadek wartości HbA1c i masy ciała u pacjentów z cukrzycą stosujących SEM względem wartości wyjściowych. Zmiany te obserwowane były niezależnie od rodzaju stosowanej terapii skojarzonej czy dawki semaglutylu. Należy zauważyć, że zarówno obserwowany procentowy średni spadek HbA1c (SD): $-1,03 \pm 1,24$ (SPARE) vs $-1,4$ (0,09) dla SEM 0,5 mg i $-1,8$ (0,09) dla SEM 1 mg (SUSTAIN-5); jak i średnia zmiana masy ciała: $-3,1$ (3,7) w badaniu SPARE vs $-3,7$ (0,36) w SUSTAIN-5 dla grup SEM 0,5 mg oraz $-4,8$ (4,2) w SPARE vs $-6,4$ (0,36) w SUSTAIN-5 dla grup SEM 1 mg, były mniejsze w badaniu SPARE, które przeprowadzono w krótszym okresie obserwacji (6 mies.) w porównaniu do SUSTAIN-5 (30 miesięcy).

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania SUSTAIN-5 wskazują, iż średnio-ciężkie i łagodne zdarzenia niepożądane występowały znamienne statystycznie częściej (odpowiednio 1,75 i 1,71 razy) w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS (SUSTAIN-5). Z kolei zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wymioty i biegunka występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS (odpowiednio 8,59, 4,17 i 4,83 razy częściej). Nudności występowały istotnie statystycznie częściej w obu grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS w porównaniu z PLA stosowanym razem z MET i INS.

Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego, zdarzeń niepożądanych związanych z pęcherzykiem żółciowym, hipoglikemii (w tym ciężkiej), retinopatii cukrzycowej oraz nowotworów w obu grupach SEM 0,5 mg, 1 mg i PLA stosowanych razem z MET i INS;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, wymiotów i biegunki w grupach SEM 0,5 mg i PLA stosowanym razem z MET i INS;
- średnio-ciężkich i łagodnych zdarzeń niepożądanych w grupach SEM 1 mg i PLA stosowanym razem z MET i INS.

Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie w badaniu SUSTAIN 5 był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach w badaniu.

Wyniki badania SUSTAIN-6 odnośnie bezpieczeństwa stosowania semaglutylu w populacji z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wskazują, że stosowanie semaglutylu w porównaniu z placebo podawanymi razem z 0 - 2 OAD \pm insulina statystycznie istotnie zwiększyło ryzyko wystąpienia powikłań retinopatii, zdarzenie to wystąpiło odpowiednio u 3% i 1,8% pacjentów w grupie SEM i placebo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w grupie leczonej semaglutylem w porównaniu z placebo przy ocenie ryzyka wystąpienia: zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, hospitalizacji niestabilnej dławicy piersiowej oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W badaniu SUSTAIN 6 nie zaobserwowano też istotnych statystycznie różnic odnośnie szansy wystąpienia: zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zaburzeń serca oraz ciężkich lub objawowych zdarzeń hipoglikemii w grupie semaglutylu i placebo u chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast w grupie SEM zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, a także statystycznie istotny większy odsetek zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia łącznie oraz żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. Należy także zauważyć, że według autorów raportu AOTMiT z 2019 r. placebo nie stanowiło komparatora dla wnioskowanej technologii i przedstawienie wyników badania SUSTAIN-6 miało jedynie poglądowy charakter.

W metaanalizie Kanters 2019 nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa ze względu na raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji. Niemniej jednak autorzy metaanalizy wskazują, że obie grupy leków różnią się profilem bezpieczeństwa, ze względu na rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych, co utrudnia wiarygodne porównanie w zakresie bezpieczeństwa leków z tych grup.

Przeprowadzone porównanie pośrednie (Alfayez 2020) nie wykazało różnic pomiędzy zastosowaniem semaglutylu i dulaglutylu w kontekście ocenianego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

Spośród 815 pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi hipoglikemii (badanie SPARE), nie zaobserwowano zmiany w odsetku osób zgłaszających co najmniej jeden przypadek tygodniowej hipoglikemii pomiędzy kwalifikacją do badania (4,3%) i końcem okresu obserwacji (4,7% $p = 0,70$) czy w odsetku pacjentów zgłaszających co najmniej jeden przypadek ciężkiej hipoglikemii w roku pomiędzy kwalifikacją do badania a końcem okresu obserwacji (0,4% vs 0,5%; $p = 0,65$). Podczas trwania badania nie zgłoszono żadnych przypadków zapalenia trzustki, raka rdzeniastego tarczycy lub nowej / postępującej retinopatii.

Podsumowując, lek ma względnie bezpieczny profil działań niepożądanych, najczęściej występujące to działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. Należy tu jednak zwrócić także uwagę na nieliczne przypadki wystąpienia hipoglikemii, retinopatii cukrzycowej i jej powikłań oraz nowotworów. Dodatkowo, w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, dwukrotnie częściej występowały zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w grupie semaglutylu w porównaniu z grupą placebo. Wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z ograniczeniami, głównie jeśli chodzi o populację wskazaną wnioskowaną. Niemniej jednak brak jest dowodów naukowych lepszej jakości, które pozwoliłyby na porównanie zastosowania semaglutylu i wskazanych komparatorów, z uwzględnieniem specyficznych subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu-2, wskazanych we wniosku refundacyjnym.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Obliczenia prowadzono osobno dla dwóch subpopulacji wyodrębnionych w analizie z wykorzystaniem techniki użyteczności kosztów oraz, dodatkowo, efektywności kosztów. Jako komparatory w grupie leczonych ≥ 2 OADs przyjęto inhibitory SGLT-2 (kanagliflozynę, empagliflozynę, dapagliflozynę), a w grupie leczonych insuliną bazową z ≥ 1 OAD – intensyfikację insulinoterapii.

Do ograniczeń analizy należy zaliczyć uwzględnienie danych o skuteczności na podstawie badań obejmujących populację różniącą się od wnioskowanej pod kątem charakterystyki klinicznej i wcześniejszego leczenia oraz uwzględnienie danych o skuteczności komparatorów pochodzące z metaanalizy sieciowej. Dodatkowo ograniczeniem jest wykorzystanie centralnego modelu, który nie pozwala na przegląd danych wejściowych i odtworzenie obliczeń wnioskodawcy, co wpływa negatywnie na wiarygodność uzyskanych wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego wynikające z rozszerzenia populacji docelowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w I oraz II roku refundacji [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości [redacted], zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy.

[redacted] Dla rozważanego wariantu wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Parametrem, który wiąże się z największą niepewnością z uwagi na to, że nie przedstawiono danych pozwalających na jego weryfikację, jest odsetek pacjentów stosujących Ozempic w populacji docelowej. Odsetek pacjentów realnie stosujących technologię wnioskowaną oszacowano w oparciu o skłonność do współpłacenia. Należy jednak zaznaczyć, że [redacted].

Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie przeprowadzonych oszacowań (szczegóły: rozdz. 6.3). Obecnie nie ma leków, które byłyby refundowane w ocenianym wskazaniu, produkty lecznicze są refundowane we wskazaniach szerszych lub węższych. Wg danych za I półrocze liczebność pacjentów, u których zrefundowano produkt leczniczy Ozempic wyniosła 1 634 pacjentów ogółem. Należy jednak zaznaczyć, że Ozempic został objęty refundacją od stycznia 2020 r. – dane NFZ dotyczące sprzedaży technologii wnioskowanej, wskazują na to, że udziały w rynku nie uległy stabilizacji (szczegóły rozdz. 3.5).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne: G-BA 2019, SMC 2019, TLV 2018, ZIN 2018 oraz 2 pozytywne rekomendacje warunkowe: CADTH 2019 i PBAC 2019. Dodatkowo odnaleziono rekomendacje AWMSG 2018 i HAS 2019, które były pozytywne w częściach dotyczących stosowania SEM w wybranych terapiach skojarzonych, i negatywne dla SEM w monoterapii. Rekomendacja HAS 2019 była negatywna także dla skojarzenia SEM z insuliną.

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na nie mniejszą skuteczność SEM w porównaniu z dulaglutydem. Wszystkie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczą wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmują stosowanie SEM w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym. Spośród 5 rekomendacji odnoszących się do wcześniejszego stosowania insuliny, 4 były pozytywne (SMC 2019, AWMSG 2018, TLV 2018, ZIN 2018), a jedna negatywna (HAS 2019).

Większość rekomendacji nie odnosi się do stosowania u pacjentów z określonym BMI, z wyjątkiem HAS 2019 i ZIN 2018. Komitet HAS uznał, że produkt leczniczy Ozempic skojarzony z metforminą, z lub bez SUL, może być traktowany jako dodatkowa alternatywa w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m². ZIN 2018 rekomenduje SEM dla chorych z BMI ≥ 30 kg/m² po nieskutecznym 3-miesięcznym leczeniu optymalnie dostosowaną dawką insuliny bazowej w skojarzeniu z metforminą, z lub bez SUL, w najwyższych tolerowanych dawkach. W rekomendacji ZIN 2018 wprowadzono dodatkowe ograniczenie BMI ≥ 35 kg/m² u pacjentów leczonych nieskutecznie najwyższymi tolerowanymi dawkami metforminy i SUL, jeżeli nie jest stosowana insulina.

Warunkowe rekomendacje odnosiły się do konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą (w przypadku PBAC – dulaglutydem; CADTH – bd.), co wynikało z niewystarczającej dodanej wartości klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

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 weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>1. Wytoczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Z treści wnioskowanego wskazania wynika, iż dotyczy rozszerzenia istniejącego wskazania refundacyjnego nie tylko ze względu na włączenie populacji chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m², oraz • leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m², przy utrzymaniu warunku dotyczącego braku kontroli choroby (poziomu HbA_{1c}) oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego, ale także poprzez: • zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy. <p>W związku z tym, oprócz komparatorów uwzględnionych w analizach wnioskodawcy, tj. inhibitorów SGLT-2 (u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²) oraz intensyfikacji leczenia insuliną (u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²), wśród komparatorów powinien znaleźć się również dulaglutyd. Wnioskowane usunięcie ze wskazania refundacyjnego warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy, powoduje rozszerzenie wskazania refundacyjnego w populacji z BMI ≥ 35 kg/m², w której to jednym z komparatorów jest właśnie dulaglutyd.</p>	<p>NIE</p>	<p>Według wnioskodawcy: Nowe brzmienie wskazania refundacyjnego (zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy) związane jest z większą elastycznością stosowania semaglutynu, niemniej jednak po uwzględnieniu okresu do pierwszego oznaczenia HbA_{1c} po zmianie leczenia oraz okresu stabilizacji leczenia należy przyjąć, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od <6 miesięcy jest pomijalnie mała i nie będzie mieć istotnego przełożenia na wybór komparatorów.</p> <p>Co więcej, z uwagi na ograniczenia refundacyjne pozostałych leków w Polsce (inhibitorów SGLT2 i dulaglutynu), zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy dla semaglutynu powoduje uniknięcie konieczności przedwczesnego rozpoczynania leczenia insuliną, kiedy inne zalecane w wytycznych opinie terapeutyczne nie zostały jeszcze wykorzystane.</p> <p>Podobne wskazanie refundacyjne (z elastycznym podejściem do okresu braku kontroli glikemii) oraz podobne podejście analityczne przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT. (...)</p> <p>Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla agonistów receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) leki z tej grupy nie są finansowane w populacji chorych leczonych co najmniej 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m². Co więcej ich wskazanie refundacyjne obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy. W związku z tym dulaglutyd nie stanowi komparatora dla semaglutynu nawet w przypadku uwzględnienia populacji chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od <6 miesięcy.</p> <p>W analizach jako komparator u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m² przyjęto inhibitory SGLT-2, a zatem przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.</p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające. Niemniej jednak analitycy Agencji podtrzymują argumentację odnośnie dodatkowego porównania z dulaglutynem. Patrz również komentarz do rozdziału 3.6.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę, iż definicja populacji docelowej przeglądu systematycznego w analizie klinicznej (AKL) jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wnioskodawca w AKL zakłada, iż pacjenci, których obejmuje wnioskowane wskazanie to chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej metforminą ± pochodną sulfonylomocznika. Tymczasem wskazanie refundacyjne nie doprecyzowuje, po których lekach hipoglikemizujących semaglutyd może być stosowany (cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym), a algorytm leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiony w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, uwzględnia także inne doustne leki hipoglikemizujące. Według wytycznych przy przeciwwskazaniu do stosowania metforminy możliwe jest stosowanie inhibitorów transportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-4 (pioglitazonu), lub inhibitorów α-glukozydazy (akarbozy). Zawiężenie kryterium selekcji do populacji pacjentów stosujących metforminę w przypadku wskazania wskazanego we wniosku refundacyjnym wydaje się zatem niewłaściwe, nawet jeśli przyjąć, że metformina jest lekiem pierwszego wyboru zgodnie z praktyką kliniczną.</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy: <i>Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz dostęp do leczenia w Polsce przyjęto, że główną ścieżką terapeutyczną w praktyce klinicznej będzie dodanie pochodnej sulfonylomocznika po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym przyjęto, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obejmuje upraszczająco chorych leczonych MET+SUL. W analizach, w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej MET±SUL.</i></p> <p><i>Analogiczne podejście zostało przyjęte w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu (Ozempic®). Analizy formalnie obejmowały populację chorych nieskutecznie leczonych MET+SUL, podczas gdy strategię wyszukiwania badań rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej metforminą</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę definicji populacji docelowej jest niewystarczające (patrz komentarz do pkt 3.6).</p>
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa i wykluczenia spośród komparatorów insuliny glargine. Do przeglądu systematycznego przedstawionego w AKL włączono badanie randomizowane SUSTAIN 5 bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnie z placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapię dodaną do INS lub MET + INS oraz metaanalizę sieciową Kanter 2019 obejmującą porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2. Z kolei w analizie ekonomicznej (AE) skorzystano z danych dotyczących skuteczności klinicznej pochodzących z badania SUSTAIN 4. Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych przedstawionego w AKL, a wnioskodawca jako powód wykluczenia wskazuje niewłaściwy komparator (insulina glargine). Według AE wnioskodawcy: <i>do oszacowania współczynnika kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań odnalezionych w ramach przeglądu (...) w tym 1 w porównaniu z insuliną glargine (GLA) w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez (badanie SUSTAIN); badanie wykluczone w Analizie klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator (...).</i></p>	TAK (w ramach badań dodatkowych)	<p>Według wnioskodawcy: <i>W zakresie populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD (po nieskuteczności metforminy ± pochodnej sulfonylomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez (badanie SUSTAIN 4). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina glargine). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do analizy metaanalizie sieciowej dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 (Kanter 2019). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonylomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne Kanter 2019).</i></p> <p><i>Badanie SUSTAIN 4 zostało zatem uwzględnione w analizie klinicznej pośrednio – poprzez włączenie do metaanalizy sieciowej Kanter 2019. Co więcej, badanie to zostało włączone do przeglądu i szczegółowo opisane w ramach poprzedniego wniosku refundacyjnego dla semaglutylu.</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające. Wyniki badania SUSTAIN 4 przedstawiono w ramach badań dodatkowych w przekazanym uzupełnieniu.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) W AKL pominięto następujące dowody naukowe opublikowane przed datą złożenia wniosku: metaanalizy sieciowe Alfayez 2020, Tsapas 2020.</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: <i>Badanie Alfayez 2020 zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i wykluczone po pełnym tekście z uwagi na niewłaściwy komparator (placebo) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie SUSTAIN 6). Badanie SUSTAIN 6 zostało wykluczone z części właściwej analizy z uwagi na niewłaściwą populację. Badanie to opisano w ramach dodatkowych dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Badanie Tsapas 2020 zostało opublikowane po dacie odcięcia wyszukiwania badań (29.04.2020 r.). Badanie to zostało wykluczone po pełnym tekście z uwagi na niewłaściwą populację (brak osobnych wyników w analizowanych populacjach chorych). Do opracowania włączono badania oceniające stosowanie leków przeciw cukrzycowych (w tym semaglutynu) w monoterapii lub dodanych do terapii standardowej opartej na metforminie, bez podziału na poszczególne schematy terapii standardowej.</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające. Informacje z przeglądu Alfayez 2020 przedstawiono w ramach dodatkowego porównania semaglutynu z dulaglutynem w rozdz. 4.2.2.1.</p>
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>3. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD) Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono sposób wyboru komparatorów, w tym:</p> <p>a. nie podano powodu nieuwzględnienia jako komparatora w AKL insuliny glargine;</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: (...) <i>w analizie przyjęto, że leki z grupy inhibitorów SGLT-2 stanowią podstawowy komparator w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Brak wskazania drugiej najczęściej stosowanej terapii i założenie stopniowego zmniejszania się grupy chorych leczonych innymi lekami lub leczonych suboptymalnie, powoduje, że nie wyodrębniono dodatkowych komparatorów u chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m² (w tym insuliny NPH), uznając, że udział każdego z nich stanowi aktualnie ok. [] Insulina glargine jest obecnie refundowana w cukrzycy w ograniczonym wskazaniu, u chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH, a zatem nie będzie stanowił komparatora dla semaglutynu w populacji chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m².</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>b. nie uwzględniono akarbozy jako komparatora dla semaglutylu z uwagi na niską kwotę refundacji akarbozy w odniesieniu do kwoty refundacji OAD, natomiast dostępne dane dotyczące refundacji wskazują, iż wysokość refundacji akarbozy jest porównywalna z refundacją dapagliflozyny i dwukrotnie wyższa niż kanagliflozyny (Uchwała Rady NFZ Nr 6/2020/IV). Dodatkowo, zgodnie z informacjami w APD: <i>Wybór komparatorów konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² (brak refundacji agonistów receptora GLP-1) oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdecydowanie najczęściej stosowny jest</i></p> <p><i>[redacted]</i>, nie wyszczególniono jaki procent pacjentów stosuje pozostałe leki i przyjęto, że udział każdego z nich stanowi aktualnie ok. <i>[redacted]</i>. Jednocześnie wcześniej w APD wskazano, że udział akarbozy to niecałe 2%, co nie pokrywa się z późniejszym założeniem <i>[redacted]</i>. Założeniu temu przeczy również Ryc. 2 ze strony 17 w analizie wpływu na budżet (BIA).</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: <i>Sprzedaż akarbozy stanowiła ok. 3,9% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 3,1% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży aptecznej w okresie styczeń-grudzień 2019). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).⁴ W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z MET u 0,6%. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym semaglutyl podawany podskórnie. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla semaglutylu podawanego podskórnie.</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające, aczkolwiek wnioskodawca nie odniósł się do informacji, iż wysokość refundacji akarbozy jest porównywalna z refundacją dapagliflozyny i dwukrotnie wyższa niż kanagliflozyny (Uchwała Rady NFZ Nr 6/2020/IV), które zostały uwzględnione jako komparatory w AKL.</p>
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>c. Należy zauważyć, że usunięcie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy, powoduje zwiększenie dostępu do leczenia semaglutylem również w populacji pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m², w której jest refundowany dulaglutyl. Z tego względu odrzucenie przez wnioskodawcę dulaglutylu jako komparatora należy uznać za niezasadne (patrz pkt I. Uwagi do całości analiz).</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy: <i>Wskazanie refundacyjne dla dulaglutylu obejmuje populację chorych z cukrzycą typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} $\geq 8\%$, z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Warunek leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy obejmuje zatem leczenie dulaglutylem, a tym samym nie będzie on stanowił komparatora dla semaglutylu zarówno w zakresie rozszerzenia wskazania o chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m², jak i w przypadku zniesienia warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy.</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające (patrz komentarz do rozdz. 3.6).</p>
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera przeglądu wyników badań włączonych do przeglądu, zgodnie z kryteriami włączenia określonymi dla punktów końcowych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie opublikowanego opracowania wtórnego, tj. metaanalizy sieciowej Kantera 2019. Nie podano m.in. opisu kryteriów włączenia badań do powyższej metaanalizy oraz kryteriów wyłączenia. Wyniki dotyczące skuteczności ograniczono jedynie do przedstawienia wartości MD i OR wraz z przedziałami ufności (str. 150-151 AKL).</p>	TAK	Charakterystykę metaanalizy sieciowej Kantera 2019 przedstawiono w przekazanym uzupełnieniu.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (patrz pkt I. Uwagi do całości analiz).</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy: <i>Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz dostęp do leczenia w Polsce przyjęto, że główną ścieżką terapeutyczną w praktyce klinicznej będzie dodanie pochodnej sulfonilomocznika po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym przyjęto, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obejmuje upraszczająco chorych leczonych MET+SUL. W analizach, w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej MET±SUL.</i></p> <p><i>Analogiczne podejście zostało przyjęte w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu (Ozempic®). Analizy formalnie obejmowały populację chorych nieskutecznie leczonych MET+SUL, podczas gdy strategię wyszukiwania badań rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej metforminą</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za niewystarczające (patrz komentarz do pkt 3.6).</p>
<p>6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p>W AKL z przeglądu systematycznego wykluczono badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii. Nie podano uzasadnienia dla niespójności podejścia z poprzednim wnioskiem refundacyjnym dotyczącym wnioskowanej technologii. AKL przedłożona dla poprzedniego wniosku refundacyjnego nie zawierała takiego kryterium wykluczenia (raport AOTMiT nr: OT.4330.9.2019).</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: <i>W poprzednim raporcie HTA dla semaglutylu nie odnaleziono żadnych badań przeprowadzonych w populacji chorych z Chin i Japonii i w związku z tym żadne dowody naukowe dla tej populacji chorych nie zostały uwzględnione, pomimo formalnego braku sformułowania takiego kryterium wykluczenia.</i></p> <p><i>W przeglądzie dla semaglutylu dotyczącym rozszerzenia wskazania refundacyjnego zastosowano dodatkowe kryterium wykluczenia publikacji. Wykluczono badania przeprowadzone specyficznym w populacji chorych z Chin lub Japonii z uwagi na różnice w charakterystykach chorych rasy azjatyckiej w porównaniu z chorymi rasy białej (kaukaskiej), a tym samym potencjalne różnice skuteczności terapii lub optymalnego dawkowania leków, które mogą mieć wpływ na wnioskowanie</i></p> <p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę uznano za wystarczające.</p>
<p>7. 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>Ze względu na fakt, iż badanie SUSTAIN 5 zostało przeprowadzone ze stratyfikacją pod względem stosowania metforminy i wartości HbA1c 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. Wydaje się, że w związku z tym, że badanie SUSTAIN 5 było finansowane przez Novo Nordisk, wnioskodawca może dysponować tego typu danymi.</p>	TAK	<p>Według wnioskodawcy: <i>Nie odnaleziono wyników badania SUSTAIN 5 w populacji tożsamej z populacją docelową(...) Należy zaznaczyć jednak, iż doświadczenia z semaglutylem w ramach całego cyklu badań SUSTAIN wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wyjściowych.</i></p> <p><i>Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w przednim raporcie HTA, i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).</i></p> <p>W głównej publikacji z badania SUSTAIN-5 zidentyfikowano wyniki dla zmiany wartości HbA1c i masy ciała względem wartości wyjściowej w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wartość wyjściową HbA1c. Wyniki przedstawiono w rozdz. 4.2.1.1. Nie zidentyfikowano wyników dla pozostałych ocenianych punktów końcowych dla tej podgrupy pacjentów.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet</p> <p>8. AE nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Brak jest wariantu, który uwzględniałby 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 75+.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca odniósł się do niezgodności: <i>Ewentualne objęcie semaglutylu refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie jest przedmiotem wniosku i leży wyłącznie w kompetencji Ministra Zdrowia.</i></p> <p>Analitycy uznają wyjaśnienie za niewystarczające.</p>
<p>9. Analiza podstawowa AE 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>a. Wyniki skuteczności dla semaglutylu przyjęto na podstawie badania klinicznego SUSTAIN 4 oceniającego stosowanie semaglutylu w populacji chorych po nieskuteczności leczenia metforminą + pochodną sulfonylomocznika (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej, biorąc pod uwagę specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych dla analizowanego problemu decyzyjnego). Wyniki skuteczności dla komparatorów (inhibitory SGLT-2) na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Kanfers 2019. Badanie Sustain 4 zostało wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych w AKL (niewłaściwy komparator). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do AKL metaanalizie sieciowej Kanfers 2019 dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>b. Należy ponadto zauważyć, że wnioskodawca w żadnej z analiz (w tym AE) nie odniósł się do zmiany we wnioskowanym wskazaniu, dotyczącej usunięcia wymogu 6 miesięcy stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych. W analizie pominięto populację chorych z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 35 kg/m², tymczasem zniesienie wymogu 6 miesięcy stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych w tej grupie pacjentów również prawdopodobnie zwiększy liczbę pacjentów stosujących semaglutyl.</p>	TAK	<p>Analitycy uznają wyjaśnienie wnioskodawcy za wystarczające:</p> <p><i>Brzmienie wskazania refundacyjnego (zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy) związane jest z większą elastycznością stosowania semaglutylu, niemniej jednak po uwzględnieniu okresu do pierwszego oznaczenia HbA1c po zmianie leczenia oraz okresu stabilizacji leczenia należy przyjąć, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od <6 miesięcy jest pomijalnie mała i nie będzie mieć istotnego przełożenia na wybór komparatorów. Tym samym nie będzie rzutować na oszacowania analizy wpływu na budżet.</i></p> <p>Należy jednak zaznaczyć, że większa elastyczność stosowania semaglutylu w porównaniu do dulaglutylu, może prowadzić do przejęcia jego udziałów przez technologię wnioskowaną.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>c. W AE nie uwzględniono kosztów wnioskowanej prezentacji produktu leczniczego Ozempic w dawce 0,25 mg.</p>	TAK	<p>Analitycy uznają wyjaśnienie wnioskodawcy za wystarczające:</p> <p><i>Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg. Wybiórca ocena skuteczności dawki 0,25 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych.</i></p> <p><i>Z uwagi na jednakowe ceny poszczególnych opakowań semaglutylu (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg), oszacowany w analizie koszt roczny semaglutylu uwzględni początkowe stosowanie dawki 0,25 mg.</i></p>
<p>d. W ramach analizy podstawowej AE oraz BIA wnioskodawca wykorzystał dane kosztowe dla leków refundowanych w cukrzycy w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) oraz dane NFZ: Koszty leków refundowanych w cukrzycy – insuliny NPH, długodziałających analogów insuliny 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 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowaną w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w grudniu 2019 (najnowsze dane sprzedażowe NFZ) (AE wnioskodawcy, s. 42).</p> <p>W obliczeniach nie uwzględniono natomiast, że w populacji pacjentów ≥ 75 r.ż. ww. produkty lecznicze są dostępne za darmo (arkusz D Obwieszczenia MZ). Należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie pt. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019 – udział pacjentów ≥ 75 r.ż. w populacji ogólnej chorych realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy we krwi w Polsce w 2018 r. wyniósł 27,16%.</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy:</p> <p><i>Brak uwzględniania populacji pacjentów ≥ 75 r.ż., w której to populacji produkty lecznicze są dostępne za darmo, jest założeniem konserwatywnym analizy. Powoduje, że w scenariuszu istniejącym koszty stosowania leków są niedoszacowane z perspektywy płatnika publicznego. Różnica między scenariuszem istniejącym a nowym (tj. dodatkowe wydatki) jest nieznacznie przeszacowana. Takie podejście jest konserwatywne (bezpieczne) z punktu widzenia finansów płatnika publicznego.</i></p> <p><i>Ewentualne objęcie semaglutylu refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie jest przedmiotem wniosku i leży wyłączenie w kompetencji Ministra Zdrowia, stąd w scenariuszu nowym przyjęto refundację semaglutylu z odpłatnością 30%.</i></p> <p><i>Zdaniem analityków pominięcie części danych dotyczących populacji > 75 r.ż. jest nieuzasadnione.</i></p>
<p>10. Analiza podstawowa AE 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 kuczacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Nie przedstawiono źródeł założenia w ramach analizy podstawowej 3-letniego etapu leczenia semaglutylu lub komparatorem, po którym nastąpi zmiana terapii na insulinę stosowaną dożywno (bez skojarzenia z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).</p>	TAK	<p>Analitycy akceptują wyjaśnienie wnioskodawcy:</p> <p><i>W przyjętym horyzoncie czasowym zostały wyróżnione 2 etapy. Pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutylu lub komparatorem u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutylu lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną stosowaną dożywno. Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla liraglutylu założenia odnośnie czasu, po którym wprowadzona zostanie intensyfikacja insulinoaterapii ma znaczny wpływ na współczynnik ICUR. Przyjęcie krótszego (1 lub 2-letniego) czasu do intensyfikacji terapii związane byłoby ze zmniejszeniem współczynnika ICUR, a więc w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie najdłuższy czas testowany w analizach dla liraglutylu i dulaglutylu – przyjęto zmianę leczenia po 5 latach, co jest spójne z założeniem przyjętym w ramach analizy podstawowej w analizie ekonomicznej dla liraglutylu oraz założeniem przyjętym w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla dulaglutylu. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednim wniosku dla semaglutylu.</i></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>11. W związku z nieprzedstawieniem w AKL badania randomizowanego wykazującego przewagę nad komparatorem, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednocześnie AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną ani ka kulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie jest wyższy od żadnego ze współczynników kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną. Tym samym stwierdzono niespełnienie § 5 ust. 6 pkt 2-3 Rozporządzenia.</p>	TAK	Uzupełniono stosowne obliczenia.
<p>12. Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). Analizę z perspektywy wspólnej przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości, powinna być przeprowadzana w ramach analizy podstawowej.</p>	TAK	Uzupełniono stosowne obliczenia.
<p>13. BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>a. Liczebność populacji docelowej we wniosku została określona w oparciu o dwie subpopulacje: subpopulacja 1: ≥ 2 OADs, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²; subpopulacja 2: INS + ≥ 1 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 30 kg/m². Zatem nie uwzględniono populacji pacjentów obecnie objętej refundacją tj. spełniającej kryteria: ≥ 2 OADs, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI ≥ 35 kg/m². Wobec powyższego nie wyznaczono wydatków płatn ka publicznego w całej populacji objętej refundacją we wnioskowanym wskazaniu i nie jest możliwe zweryfikowanie czy twierdzenia przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy:</p> <p><i>Wnioskowane wskazanie dla semaglutylu częściowo pokrywa się z dotychczasowym wskazaniem refundacyjnym dla tego leku. Stąd populacjami różnicującymi oba wskazania są wyłączenie dwie analizowane subpopulacje. Poza nimi, chorzy utrzymują leczenie w ramach dotychczasowej praktyki klinicznej, a różnica pomiędzy prognozami wynosi 0 PLN. Dlatego w analizie pominięto te nakładające się populacje chorych.</i></p> <p>Podobną strategię analityczną przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT</p> <p>Należy zaznaczyć, że wniosek obejmują całą populację wnioskowaną, a nie wyłącznie populację o którą wskazanie zostanie rozszerzone. Efektem braku wyznaczenia wydatków w całej populacji jest brak możliwości określenia całkowitej przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku, pomimo, tego że przyjęta strategia analityczna prowadzi do prawidłowych wyników BIA, z uwagi na to, że koszty inkrementalne się nie zmieniają.</p>
<p>b. Wnioskodawca nie przeanalizował udziału poszczególnych dawek semaglutylu w rynku z uwagi na jednakowy koszt dziennej terapii niezależnie od dawki technologii wnioskowanej. W związku z tym nie można w pełni zweryfikować czy twierdzenia przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.</p>	TAK	<p>Uzupełniono:</p> <p><i>Mając na uwadze uwagę analityków AOTMiT oszacowanie liczby chorych leczonych poszczególnymi dawkami semaglutylu określono na podstawie zadeklarowanej sprzedaży we wniosku refundacyjnym. Oszacowanie zostało przeprowadzone na podstawie historycznych doświadczeń rynkowych i stopniowego zwiększania się liczby pacjentów leczonych dawkami większymi, doświadczeń rynkowych z innych krajów oraz przewidywanego rozwoju rynku leków przeciwcukrzycowych w Polsce.</i></p>
<p>14. Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p>	TAK	<p>Analitycy akceptują wyjaśnienie wnioskodawcy:</p> <p><i>Ewentualne objęcie semaglutylu refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku</i></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Brak jest wariantu, który uwzględniałby 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 75+. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariancie oszacowań.</p> <p>Według BIA wnioskodawcy (str. 43): Przyjęto, że semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insulin finansowanych w ramach katalogu D (...) Założenie jest założeniem konserwatywnym i nie doszacowuje kosztów refundacji insuliny finansowanej chorym w wieku powyżej 75 roku życia bez kwoty współpłacenia. Powyższego założenia nie można jednak uznać za założenie konserwatywne, gdyż w przypadku stosowania semaglutylu w tej grupie pacjentów, wzrośnie całkowita kwota refundacji semaglutylu.</p>		<p>życia nie jest przedmiotem wniosku i leży wyłącznie w kompetencji Ministra Zdrowia.</p> <p>Należy ponadto zaznaczyć, że w analizach Wnioskodawca przyjął stan prawny na dzień złożenia wniosku. W tym dniu na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie znajdowały się żadne nowoczesne leki przeciwcukrzycowe. Nie jest możliwe określenie czy Minister Zdrowia planuje objęcie leków z grupy analogów GLP-1 (w tym semaglutylu) refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia.</p>
<p>15. BIA 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 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a. Wnioskodawca założył w BIA, że odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym będzie odpowiadał populacji z chorobą wieńcową, chorobą naczyń mózgowych oraz chorobą naczyń obwodowych (szczegóły BIA wnioskodawcy, str. 21). Uwzględnienie odsetków wyłącznie dla ww. powikłań cukrzycowych może prowadzić do zawężenia populacji docelowej, bowiem w ocenianym wskazaniu wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zdefiniowane jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub - obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <p>wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.</p> <p>b. W BIA przedstawiono szereg założeń, które nie zostały wystarczająco uzasadnione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Podczas określenia odsetka pacjentów z HbA1c \geq 8% w analizie wykorzystano dane z publikacji Witek 2012: <i>Odsetek chorych z HbA1c >7% jest raportowany wprost w publikacji, natomiast wartości dla HbA1c \geq8% (na poziomie 29,9%) oszacowano zakładając rozkład normalny przy znanej średniej i odchyleniu standardowym (tabela 1 w publikacji Witek 2012)</i> (BIA wnioskodawcy, s. 19). Nie przedstawiono jednak możliwego rozrzutu wyznaczonego parametru oraz nie przetestowano wpływu alternatywnych wartości parametru na wiekość oszacowanej populacji docelowej. - Wnioskodawca przyjął że: <i>Odsetek chorych leczonych insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym przyjęto zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznych w ramach spotkania grupy doradczej. Przyjęto, że [] chorych leczonych insuliną stosuje insulinę bazową (NPH lub LAA)</i> (BIA wnioskodawcy, s. 19). Nie przeanalizowano alternatywnych scenariuszy ww. parametru oraz nie przedstawiono danych osobowych autorów ekspertyzy. 	TAK	Uzupełniono stosowne obliczenia.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>- W ramach analizy skłonność do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii określono na podstawie danych wewnętrznych Wnioskodawcy w oparciu o badania i doświadczenie rynkowe. Brak wskazania badań oraz ewentualnej zmienności ww. parametrów i jej wpływu na wyniki BIA jest związane z niepewnością.</p> <p>- Wnioskodawca w żadnej z analiz (w tym BIA) nie odniósł się do zmiany we wnioskowanym wskazaniu dotyczącej usunięcia wymogu stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych przez minimum 6 miesięcy przed włączeniem semaglutylu. W analizie pominięto populację chorych z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 35 kg/m² zakładając, że semaglutyl jest już w tej populacji refundowany. Tymczasem zniesienie wymogu 6 miesięcy stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych w tej grupie pacjentów również prawdopodobnie zwiększy liczbę pacjentów stosujących semaglutyl.</p>		
<p>16. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). W APD, AKL i BIA nie podano żadnych źródeł i danych osobowych dotyczących ekspertów czy sposobu weryfikacji ich opinii.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>17. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego/ jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). Nie podano źródeł dla uwzględnionych wartości użyteczności, zamieszczono jedynie informację, że wartości te przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0. (str. 36 AE), co nie stanowi pierwotnego źródła ww. danych.</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza kliniczna:

Badanie SUSTAIN-5 włączone do AKL charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (35 tygodni), co w ograniczonym stopniu pozwala na wnioskowanie odnośnie długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Populacja pacjentów włączonych do opisanych badań RCT nie odpowiada charakterystyce populacji z wniosku refundacyjnego (szczegóły w rozdz. 4.1.3.2).

Analiza ekonomiczna

- Model ekonomiczny nie jest edytowalny pod względem danych wejściowych. Ponadto nie można zweryfikować jego struktury.
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów, w tym dla scenariusza zakładającego dostępność wnioskowanego produktu leczniczego dla pacjentów >75 r.ż.
- Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących tego samego problemu.

Analiza wpływu na budżet

Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Alfayez 2020 Alfayez, O.M., Almohammed, O.A., Alkhezi, O.S. et al. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 19, 96 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01070-z> (dostęp: 15.01.2021 r.)
- Aroda 2017 Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):355-366.
- Averginos 2019 Avgerinos I.; Karagiannis T.; Malandris K.; Liakos A.; Mainou M.; Bekiari, E.; Matthews D.R.; Tsapas A., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis, *Diabetes, Obesity and Metabolism* (2019) 21:1 (188-193).
- Brown 2020 Brown RE, Bech PG, Aronson R. Semaglutide once weekly in people with type 2 diabetes: Real-world analysis of the Canadian LMC diabetes registry (SPARE study). *Diabetes Obes Metab*. 2020 Nov;22(11):2013-2020. <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.14117> (dostęp: 25.01.2021 r.)
- CADTH 2019 CADTH COMMON DRUG REVIEW. Clinical Review Report: Semaglutide (Ozempic). June 2019. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0594-ozempic-clinical-review-report.pdf> (dostęp: 15.05.2020 r.)
- Hussein 2020 Hussein H., Zaccardi F., Khunti K., Davies M.J., Patsko E., Dhalwani N. N.3, Kloecker D. E., Ioannidou E., Gray L. J., Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis., *Diabetes Obes Metab*. 2020 Feb 19. doi: 10.1111/dom.14008. [Epub ahead of print]
- Kanters 2019 Kanters S., Wilkinson L., Vrazic H., Sharma R., Lopes S., Popoff E., Druyts E., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis, *BMJ Open*. 2019 Jul 23;9(7):e023458.
- 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. *Endocrine* 62(3): 535-545.
- Rodbard 2018 Rodbard H. W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P. L., Wijayasinghe N., Norwood P., Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial, *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6), 2291-2301.
- Rodbard H. W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P. L., Wijayasinghe N., Norwood P., Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial, *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6), 2291-2301.
- Abstrakty:
- SUSTAIN 5 Rodbard H.; Lingvay I.; Reed J.; De La Rosa R.; Rose L.; Sugimoto D.; Araki E.; Chu P.-L.; Wijayasingh N.; Norwood P.; Subramanian G., Efficacy and safety of semaglutide once weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with met for min in subjects with Type 2 diabetes (SUSTAIN 5), *Diabetic Medicine* (2017) 34 Supplement 1 (145-146).
- Rodbard H.; Lingvay I.; Reed J.; De La Rosa R.; Rose L.; Sugimoto D.; Araki E.; Chu P.-L.; Wijayasingh N.; Norwood P., Efficacy and safety of semaglutide once-weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 5), *Diabetologia* (2016) 59:1 Supplement 1 (S364-S365).
- SUSTAIN 6 Marso S.P.; Bain S.C.; Consoli A.; Eliaschewitz F.G.; Jodar E.; Leiter L.A.; Lingvay I.; Rosenstock J.; Seufert J.; Warren M.L.; Woo V.; Hansen O.; Holst A.G.; Pettersson J.; Vilsboll T., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The new england journal of medicine*. N Engl J Med 2016;375:1834-44.

- Witkowski 2018 Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, Weids A. 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. *Diabetes Ther* (2018) 9:1233–1251
- Zhu 2019 Zhu Y.; Long X.; Wang Z.; Cheng K.; Chen Y.; Tang F.; Feng W., Effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risks and rare events: A meta-analysis of randomized clinical trials, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* (2019) 12:8 (9670-9687).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE/ACE 2020 A. J. Garber et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocrine Practice* Vol 26 No. 1 January 2020 107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022600/> (dostęp: 11.01.2021 r.)
- ACP 2017/2018 A. Qaseem et al., Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians, *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M16-1860; <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/m16-1860> (dostęp: 11.01.2021 r.)
- ADA 2021 American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S111–S124 https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1 (dostęp: 11.01.2021)
- ADA EASD 2019 Buse, J.B., Wexler, D.J., Tsapas, A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63, 221–228 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w> (dostęp 28.12.2020 r.)
- ADS 2020 Australian type 2 diabetes management algorithm, Australian Diabetes Society 2020; <https://diabetessociety.com.au/documents/ObesityManagementAlgorithm18.10.2016FINAL.pdf> (dostęp: 11.01.2021 r.)
- AWMSG 2018 All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation, Semaglutide (Ozempic), October 2018: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/semaglutide-ozempic/> (data dostępu: 11.01.2021 r.)
- CADTH 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Recommendation – Semaglutide (Final) May 2019: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0594%20Ozempic%20%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2017%2C%202019%20%28redacted%29_For%20posting.pdf (data dostępu: 11.01.2021 r.)
- DC 2018 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325. <https://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf> (dostęp: 11.01.2021)
- ESC/EASD 2019 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, *European Heart Journal* (2020) 41, 255-323; <https://doi:10.1093/eurheartj/ehz48> (dostęp 28.12.2020 r.)
- G-BA 2019, IQWiG 2019 Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) – Ozempic: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3776/2019-05-02_AM-RL-XII_Semaglutid_D-404_BAnz.pdf (data dostępu: 11.01.2021 r.)
- IQWiG Reports – Commission No. A18-75, Semaglutide (type 2 diabetes mellitus) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, January 2019 https://www.iqwig.de/download/a18-75_semaglutide_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf?rev=117386 (data dostępu: 11.01.2021 r.)
- HAS 2019 HAS Transparency Committee Opinion, September 2019, semaglutide https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/ozempic_summary_ct17176.pdf (data dostępu: 11.01.2021 r.)

IDF 2017	International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes (dostęp: 23.12.2020)
KLR 2019	Zasady postępowania w cukrzycy – Zalecenia dla lekarzy POZ (aktualizacja 2019). Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych i PTD zalecane przez Konsultantów Krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej i w dziedzinie diabetologii. MP 1/2019 https://klrwp.pl/strona/624/zasady-postepowania-w-cukrzycy-2019/pl (dostęp: 11.01.2021 r.)
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics, semaglutide (Ozempic) evaluation – April 2018, http://www.ncpe.ie/drugs/semaglutide-ozempic (data dostępu: 11.01.2021 r.)
NICE 2020	Type 2 diabetes in adults: management; Last updated 16 December 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng28 (dostęp: 23.12.2020 r.)
PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Scheme, Public Summary Document – Semaglutide, November 2019 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/semaglutide-psd-november-2019.pdf (data dostępu: 11.01.2021 r.)
PTD 2020	2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabetol 2020; 9, 1.; https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/68503 (dostęp: 23.12.2020 r.)
RACGP 2020	The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx (dostęp: 11.01.2021 r.)
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication no. 154). [November 2017]. https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf (dostęp: 11.01.2021)
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium, detailed advice, Ozempic, January 2019 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4009/semaglutide-ozempic-final-nov-2018-amended-070119-for-website.pdf (data dostępu: 11.01.2021 r.)
TLV 2018	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 2018, Ozempic https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-10-29-ozempic-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html (data dostępu: 11.01.2021 r.)
WHO 2020	Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva]: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1 (dostęp: 23.12.2020 r.)
ZIN 2018	Zorginstituut Nederland, Summary of recommendations, Ozempic, August 2018 https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2018/08/28/semaglutide-ozempic-for-the-treatment-of-adults-with-insufficiently-controlled-type-2-diabetes-mellitus-as-an-adjunct-to-diet-and-exercise (data dostępu: 11.01.2021 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Ozempic	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozempic
AE Levemir	AOTMiT 2014. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy do zlecenia 176/2014. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf (data dostępu: 20.01.2021 r.)
AE Victoza	AOTMiT 2017. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy do zlecenia 80/2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutid_AE.pdf (data dostępu: 20.01.2021 r.)
AWA Ozempic	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 56/2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019_ozempic_bip.pdf (dostęp: 25.01.2021)
Raport NFZ Cukrzyca 2019	NFZ. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca", listopad 2019 https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf (data dostępu: 14.12.2020 r.)
Witek 2012	Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce - program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.

15. Załączniki

- Zał. 1. Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
- Zał. 2. Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
- Zał. 3. Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
- Zał. 4. Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
- Zał. 5. Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020.
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ozempic: Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań; [REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2020.