



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Trulicity (dulaglutyd)
we wskazaniu:
cukrzyca typu 2,
po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch
doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny
bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym
lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie
kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m²
oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.17.2021

Data ukończenia: 29 września 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
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
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
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)
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSG	glikemia na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
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)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDF	International Diabetes Federation
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. 2021 poz. 974, 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)
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
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
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDD	przepisana dawka dobową (ang. prescribed daily dose)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PPAR-γ	receptor gamma aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
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 2021 r., poz. 74)
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)
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)
TC	cholesterol całkowity
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	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. 2021 poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHR	stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. waist to hip ratio)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WR	wysokość refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	34
3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	38
3.5. Refundowane technologie medyczne	39
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	41
4. Ocena analizy klinicznej	43
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	43
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	44
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	46
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	52
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	53
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	54
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	54
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	59
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	61

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	61
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	61
4.3.	Komentarz Agencji	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	67
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	70
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	72
5.4.	Komentarz Agencji	72
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	73
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	84
6.4.	Komentarz Agencji	84
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
11.	Kluczowe informacje i wnioski	95
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	101
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	107
14.	Źródła.....	108
15.	Załączniki.....	114

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.07.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1393.2021.5.JDZ
PLR.4500.1394.2021.5.JDZ
PLR.4500.1395.2021.5.JDZ
PLR.4500.1396.2021.5.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219161,**
 - **Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219130,**
 - **Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697638,**
 - **Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697645**
- Wnioskowane wskazanie:

Cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 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:

-  (1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219161)
-  (0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219130)
-  (3 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697638)
-  (4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697645)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 18A

02-092, Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.07.2021 r., znak PLR.4500.1393.2021.5.JDZ, PLR.4500.1394.2021.5.JDZ, PLR.4500.1395.2021.5.JDZ, PLR.4500.1396.2021.5.JDZ (data wpływu do AOTMiT 26.07.2021 r.), 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. 2021 poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219161,
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219130,
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697638,
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697645,

we wskazaniu: Cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania względem obecnie refundowanego, szczegóły 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 19.08.2021 r., znak OT.4230.17.2021.AKP.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień w terminie 21 dni od dnia otrzymania powyższego pisma. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.09.2021 r.

Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Warszawa, 2021
- Analiza kliniczna dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], Warszawa, 2021
- Analiza ekonomiczna dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie

kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], Warszawa, 2021

- Analiza racjonalizacyjna dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], Warszawa, 2021
- Analiza wpływu na budżet dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [REDACTED], Warszawa, 2021
- Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania. Warszawa, 2021.

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"> • Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219161, • Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219130, • Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697638, • Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2, wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697645
Kod ATC	A10BJ05 Leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny, analog GLP-1
Substancja czynna	dulaglutyd
Wnioskowane wskazanie	Cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m ² 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.
Dawkowanie	<p><i>W monoterapii</i> Zalecana dawka wynosi 0,75 mg raz w tygodniu.</p> <p><i>W leczeniu uzupełniającym</i> Zalecana dawka wynosi 1,5 mg raz w tygodniu.</p> <p>U osób szczególnie wrażliwych można rozważyć dawkę początkową wynoszącą 0,75 mg raz w tygodniu.</p> <p>W celu dodatkowej kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dawkę 1,5 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach do 3 mg raz w tygodniu; • dawkę 3 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach do 4,5 mg raz w tygodniu. <p>Maksymalna dawka wynosi 4,5 mg raz w tygodniu</p> <p>W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, metforminą i (lub) pioglitazonem można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), metforminą i (lub) inhibitorem SGLT2 można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliny, zalecane jest zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.</p> <p>Nie jest konieczne samodzielne kontrolowanie przez pacjenta stężenia glukozy we krwi podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity. Samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu skorygowania dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem Trulicity i zmniejszono dawkę insuliny. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.</p>
Droga podania	Podskórną w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dulaglutyd jest długo działającym agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Część cząsteczki składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu ludzkiego glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1) połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej immunoglobuliny G4 (IgG4) poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1 (7-37). Ze względu na rozkład cząsteczki przez DPP-4 i klirens nerkowy, okres półtrwania naturalnego GLP-1 wynosi 1,5–2 minuty. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, dulaglutyd jest odporny na rozkład przez DPP-4. Jego cząsteczka jest duża, co powoduje, że związek jest wolniej wchłaniany, a wartość klirensu nerkowego mniejsza. Dzięki tym cechom uzyskano preparat rozpuszczalny i wydłużono okres półtrwania do 4,7 dnia, a produkt może być podawany we wstrzyknięciach podskórnych raz w tygodniu. Poza tym cząsteczkę dulaglutylu skonstruowano tak, by uniemożliwić reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcy i zmniejszyć immunogenność potencjał produktu. Dulaglutyd wykazuje także hipoglikemizujące działanie GLP-1. W przypadku zwiększonego stężenia glukozy dulaglutyd powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) w komórkach beta trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny. Dulaglutyd hamuje wydzielanie glukagonu, którego stężenie jest nadmiernie wysokie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Niższe stężenie glukagonu przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Dulaglutyd hamuje także tempo opróżniania żołądka.
--	---

Źródło: ChPL Trulicity

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21 listopada 2014 EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Trulicity jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

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

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Trulicity (dulaglutyd) uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r., BIP 78/2017¹) jednakże wydana rekomendacja dotyczyła węższego wskazania niż obecnie wnioskowane (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11.09.2017 r.</p>	<p><i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², w ramach nowej grupy limitowej wspólnie z innymi analogami GLP-1, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową. Proponowany instrument podziału ryzyka ze względu na fakt, iż refundacja produktu będzie związana z wysokimi obciążeniami budżetowymi, a ocena efektywności kosztowej obciążona jest znaczną niepewnością, Rada uznaje za niewystarczający.</i></p> <p><i>Rada zwraca uwagę, że do wskazania niezbędne jest wprowadzenie kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% powinien po 6 m-cach leczenia) Ponadto konieczne jest jasne zdefiniowanie pojęcia nieskuteczności leczenia w aspekcie poziomu HbA1c (np.</i></p>

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5036-078-2017-zlc>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>potwierdzone co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy warunkujące możliwość zastosowania dulaglutylu.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dulaglutyd należy do analogów GLP-1 stanowiących grupę leków hipoglikemicznych stosowanych w leczeniu uzupełniającym cukrzycy u pacjentów, u których nie osiągnięto docelowych wartości HbA1c i właściwej kontroli glikemii, przy pomocy leków pierwszorutowych.</p> <p>Dostępne dane kliniczne pochodzące z umiarkowanej jakości badania AWARD-2 wskazują, że stosowanie dulaglutylu w porównaniu do insuliny glargine skutkuje istotną statystycznie różnicą (po 52 tyg. obserwacji) na korzyść dulaglutylu w zakresie parametrów dotyczących jakości życia, zmiany wartości HbA1c (dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg.), zmiany masy ciała względem wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano zmian pod względem poziomu glukozy i glukagonu na czczo (52 tyg. obserwacji), a także pod względem parametrów lipidowych. Wykazano natomiast istotnie mniejszy wpływ na poziom glukozy na czczo w porównaniu z glargine (78 tyg. obserwacji). W porównaniu dulaglutylu (w dawce 1,5 mg/tydzień) z liraglutylem (1,8 mg/dobę) wykazano, że dulaglutyd nie jest gorszy niż liraglutyd w zakresie zmiany wartości HbA1c oraz w zakresie zmiany masy ciała. Zarówno w grupie dulaglutylu jak i w grupie liraglutylu zaobserwowano statystycznie istotny spadek wartości HbA1c, masy ciała, stężenia glukozy na czczo (FSG) oraz poposiłkowego pomiaru stężenia glukozy we krwi względem wartości wyjściowych. W badaniu AWARD-2, u pacjentów przyjmujących dulaglutyd, w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine, w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg., zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek zdarzeń dla epizodów hipoglikemii, jednakże w okresie obserwacji blisko 75% pacjentów z każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego z leczeniem. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W komunikatach agencji rejestracyjnych (EMA i FDA) wskazuje się na podwyższone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i metaplazji komórek kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy GLP-1 i inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). FDA wymienia dulaglutyd wśród leków zidentyfikowanych w okresie I-III 2017 przez FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), u których należy rozważyć potencjalne ryzyko możliwości wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości. Według rekomendacji Prescrire 2016 długi czas połowicznego rozpadu dulaglutylu może utrudniać kontrolę zdarzeń niepożądanych i ewentualnych interakcji z innymi lekami. Ponadto, niezbędne jest zebranie większej ilości danych odnośnie potencjalnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi dulaglutyd może być stosowany zarówno jako lek drugo-, jak również trzeciorzędowy. Według rekomendacji NICE (2017) stosowanie leku przez okres dłuższy niż 6 mc-y powinno być ograniczone do pacjentów, u których podczas pierwszych 6 mc-y terapii stwierdzono istotną odpowiedź na leczenie (redukcję HbA1c co najmniej o 1% oraz redukcję masy ciała co najmniej o 3%).</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dulaglutylu we wnioskowanej populacji jest efektywne kosztowo w odniesieniu do komparatora (insulina NPH) z ICUR na poziomie 75 tys. zł. Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie efektywna kosztowo (tj. wyniki znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. 80%. Wątpliwości budzą przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące czasu do intensyfikacji leczenia (okresu przyjmowania dulaglutylu przed zastąpieniem go insuliną NPH), który wynosi 2 lata, podczas gdy rzeczywisty czas jest nieznan. Wariant analizy wrażliwości, w którym założono 5 letni okres, wykazał wzrost wskaźnika ICUR (ponad 120%) oraz przekroczenie progu opłacalności. W AE nie uwzględniono kosztów leczenia bardzo częstych działań niepożądanych oraz kosztów leczenia ostrych powikłań cukrzycowych, tj. obrzęku oraz kwasicy ketonowej i mleczanowej.</p> <p>Objęcie refundacją leku, w wariantcie podstawowym, wiązałoby się z dodatkowym obciążeniem dla budżetu płatnika publicznego na poziomie [redacted] w wariantcie maksymalnym) w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] w wariantcie maksymalnym) w drugim roku refundacji. Należy zauważyć, że oszacowanie rocznej liczebności populacji została oparta na rynkowym doświadczeniu wnioskodawcy.</p> <p>Z uwagi na ograniczoną możliwość potwierdzenia wielkości populacji docelowej, należy potraktować ten parametr jako związany z dużą niepewnością, a w zakresie wnioskowania z analizy zwrócić szczególną uwagę na maksymalny wariant oszacowań analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2017 z dnia 19.09.2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Trulicity, dulaglutamid, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 0,5 ml roztworu, kod EAN: 5909991219161,</p> <p>w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m², pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia);

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, pod warunkiem uwzględnienia uwag odnoszących się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wprowadzenia kryteriów niezbędnych do wykazania skuteczności leczenia warunkującej jego dalszą refundację (np. redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia); • konieczności jasnego zdefiniowania pojęcia nieskuteczności wcześniejszego leczenia w odniesieniu do poziomu HbA1c (np. potwierdzona co najmniej w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy), warunkującej możliwość zastosowania dulaglutylu. <p>Warto podkreślić, że najnowsze wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017) dopuszczają stosowanie analogów glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. glucagon-like peptide 1, GLP-1) dopiero na III etapie leczenia, w terapii trójlekowej, z zastrzeżeniem, iż kontynuacja stosowania tej grupy leków jest uzależniona od pozytywnej odpowiedzi metabolicznej uzyskanej w ciągu 6-ciu miesięcy, definiowanej jako redukcja masy ciała o minimum 3% w stosunku do wartości wyjściowej oraz redukcja HbA1c o minimum 1 punkt procentowy. Ponadto, w pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji nr 129/2013 z dnia 23 września 2013 r., dotyczącej leku Victoza (liraglutyd), na którą powołuje się wnioskodawca, warunki ograniczające populację dla liraglutylu są bardziej doprecyzowane, niż we wnioskowanym wskazaniu dla dulaglutylu, mianowicie znajduje się tam zapis dotyczący poziomu HbA1c $\geq 8\%$, który ma być potwierdzony w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono dwa badania randomizowane. Jedno z nich jest badaniem dowodzącym wyższości dulaglutylu (DUL) względem przyjętego, głównego komparatora – insuliny glargine (GLA), drugie dowodzi, że DUL nie jest gorszy od liraglutylu (LIR), który zastosowano jako komparator uzupełniający.</p> <p>W rezultacie oceny skuteczności stosowania DUL w porównaniu do GLA stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść DUL w porównaniu z GLA w zakresie badanych punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii (zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej), masy ciała (zmiana masy ciała) i jakości życia. Natomiast na niekorzyść wnioskowanej technologii mogą wskazywać istotne statystycznie wyniki odnoszące się do mniejszego spadku stężenia glukozy na czczo w osoczu w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA. Odnosząc się do wyników własnego pomiaru glukozy w osoczu (ang. self-monitored plasma glucose, SMPG) należy wskazać, że pomiaru SPMG dokonywano w różnych momentach dnia, przy czym istotność statystyczną osiągnęły cztery z dziewięciu pomiarów. W przypadku trzech pomiarów SPMG (przed wieczornym posiłkiem, 2 godziny po wieczornym posiłku i w porze snu) osiągnięto różnice na korzyść DUL. Natomiast w przypadku jednego z pomiarów SPMG (przed porannym posiłkiem) odnotowano różnicę na niekorzyść DUL. W analizie bezpieczeństwa wykazano przewagę ocenianej technologii nad GLA w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących epizodów hipoglikemii tj. mniejszego odsetka pacjentów z hipoglikemią w grupie DUL w porównaniu z grupą GLA. Natomiast na niekorzyść ocenianej technologii, w zakresie profilu bezpieczeństwa, przemawiają istotne statystycznie: większe ryzyko wystąpienia zaburzeń układu pokarmowego, a także większy odsetek pacjentów z nieprawidłowymi parametrami laboratoryjnymi (poziom lipazy, poziom amylazy całkowitej) oraz większy odsetek pacjentów z poziomem enzymów trzustkowych o wartościach 3-krotnie przekraczających górną granicę normy (poziom lipazy). Zatem należy mieć na uwadze, iż korzyści ze stosowania DUL, w porównaniu z GLA, są związane z ewentualnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki oceny skuteczności stosowania DUL w porównaniu do LIR wskazują, że DUL nie jest gorszy niż LIR w zakresie zmiany wartości HbA1c. Spadek masy ciała zaobserwowany w grupie DUL był niższy niż w grupie LIR i osiągnął istotność statystyczną, ale wynik ten należy interpretować z ostrożnością, ponieważ dotyczy drugorzędowego punktu końcowego, dla którego nie była planowana wiekość próby w badaniu. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany poziomu lipazy na korzyść DUL – mniejsza zmiana względem wartości wyjściowej w grupie DUL niż w grupie LIR, jednak różnice zaobserwowane w odsetku pacjentów z nieprawidłowym poziomem lipazy nie osiągnęły istotności statystycznej.</p> <p>Należy podkreślić, że we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach nie oceniano wpływu wnioskowanej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie oraz punkty końcowe związane z przebiegiem choroby np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niezakończony zgonem. W badaniu AWARD-2, będącym podstawą wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii, jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, co jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Aczkolwiek nie zmienia to faktu, iż poziom HbA1c jest surogatowym punktem końcowym. Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą głównie z abstraktu konferencyjnego i nie były opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, co zmniejsza ich wiarygodność.</p> <p>Ponadto, należy zwrócić uwagę, że w analizach: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet występują różnice dotyczące zastosowanego komparatora głównego. W analizie klinicznej wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>insuliny długodziałające (LAA). Jednak wyniki skuteczności dla porównania z głównym komparatorem przedstawiono jedynie dla porównania DUL z GLA należącą do LAA, ze względu na brak badań pierwotnych porównujących DUL z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH. Natomiast w analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet komparatorem jest insulina NPH, która jest tańsza od GLA. W oparciu o rekomendację Prezesa AOTMiT nr 32/2013 wnioskodawca założył, że insulina GLA i insulina NPH mają porównywalną skuteczność, co wydaje się zasadne, jednak stanowi duże uproszczenie i zwiększa niepewność wnioskowania. W analizie wrażliwości wpływu na budżet w grupie komparatorów uwzględniono również analogii długodziałające (GLA i insulinę detemir). W analizie klinicznej komparatorem uzupełniającym jest LIR, który nie jest refundowany i z tego względu nie został uwzględniony w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.</p> <p>Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora tj. insuliny ludzkiej/izofanowej (NPH). Stosowanie DUL w miejsce NPH jest droższe, ale skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności (ICUR) dla porównania DUL vs NPH wyniósł 77 317 zł/QALY z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i 74 279 zł/QALY z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS). W wariancie z RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi odpowiednio 68 011 zł/QALY z perspektywy NFZ i 64 974 zł/QALY z perspektywy wspólnej. W analizie wrażliwości testowano efektywność kosztową dulaglutylu w porównaniu z długodziałającymi analogami insulin (LAA). Wnioski wypływające z analizy wrażliwości są identyczne jak w przypadku analizy podstawowej.</p> <p>W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ, który wyniesie w I roku refundacji: 38,6 mln zł bez RSS ([redacted] z RSS), zaś w II roku refundacji 78,1 mln zł bez RSS ([redacted] z RSS). Analogicznie, wyniki obliczeń dokonanych z perspektywy wspólnej również wskazują na wzrost rocznych wydatków budżetowych.</p> <p>Dodatkowo, w ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS z uwagi na fakt, iż refundacja produktu będzie związana ze znacznym wzrostem wydatków NFZ.</p> <p>W 9 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania produktu leczniczego Trulicity. Najczęściej wskazywano dulaglutyd jako uzupełnienie schematu leczenia cukrzycy 2 typu w dwu- lub trójlekowej terapii skojarzonej zwykle na bazie metforminy. kontekście uwag odnoszących się do zasadności finansowania wnioskowanej technologii należy wskazać pozytywną rekomendację dla stosowania Trulicity w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i sulfonylomocznikiem, gdy półroczna terapia tymi lekami, w maksymalnych tolerowanych dawkach, nie doprowadziła do wyrównania metabolicznego (HbA1c >7%), wydaną przez słowackie ministerstwo zdrowia. Zgodnie z informacją zawartą w ww. rekomendacji określono warunek refundacji leku – terapia Trulicity przestaje być finansowana, jeśli w ciągu 6 miesięcy nie nastąpi spadek wartości HbA1c o co najmniej 0,5% w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Wobec powyższego, zasadnym wydaje się rozszerzenie panelu refundowanych opcji terapeutycznych o produkt leczniczy Trulicity (dulaglutyd) dla grupy chorych, obejmujących dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika zgodnie z uwagami zawartymi w niniejszej rekomendacji.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m ² 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
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

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

- po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²,
- po niepowodzeniu leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m²,
- a także znosi warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m².
- oraz zastępuje warunek określonego poziomu HbA1c $\geq 8\%$ wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2.

Porównanie obu wskazań przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Wskazanie aktualnie objęte refundacją	Wskazanie wnioskowane
<p>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.</p>	<p>cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.</p>

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Obecnie w grupie limitowej 252.0 Leki przeciw cukrzycowe – agoniści GLP-1 znajduje się wnioskowany lek, tj. Trulicity (dulaglutyd), jak również inny lek z grupy agonistów GLP-1 – Ozempic (semaglutyd), 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). Ozempic jest wydawany za odpłatnością 30% i jego urzędowa cena zbytu (UCZ) wynosi 322,92 zł (roztw. do wstrz., 1,5 mg; 2 wstrzykiwacze jednorazowe po 0,5 ml). Jedno opakowanie leku Ozempic zawiera 4 dawki leku (4 tygodnie leczenia). Biorąc pod uwagę dawkowanie obu leków, koszt ponoszony obecnie przez NFZ na Trulicity jest taki sam jak na Ozempic (wysokość refundacji wynosi 252,04 zł), ale świadczeniobiorca dopłaca do 4-tyg. terapii lekiem Ozempic mniej (108,02 zł) niż do 4-tyg. terapii lekiem Trulicity (136,38 zł).

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 niefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę i aktywność fizyczną. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji. Dla każdego pacjenta należy uwzględnić jego postawę, spodziewane zaangażowanie w leczenie, stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii, czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy

i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

Podczas leczenia dąży się do uzyskania wartości docelowych w zakresie glikemii ($HbA1c \leq 7\%$), ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <140 mm Hg, rozkurczowe <90 mm Hg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL <70 mg/dl) i masy ciała. U osób w starszym wieku i w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, jeżeli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić 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 mieszkankami 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 8. 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

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 insulinozależna wyniosła w przybliżeniu 2,03 mln w 2018 r., 2,14 mln w 2019 r. oraz 2,08 mln w 2020 r. W latach 2018-2020 liczebność pacjentów, u których raportowano rozpoznanie E11 wraz z rozpoznaniem E66 otyłość wyniosła kolejno ok. 102 tys., 119 tys. oraz 113 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.

W 2020 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ogółem, u których zrefundowano dulaglutyd, wyniosła 4 318. W tym okresie leki z grupy limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1 sfinansowano u 8 291 pacjentów, leki z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny zrefundowano ogółem u 54 222, czyli u ponad pięciokrotnie większej liczby pacjentów. Należy także zauważyć, że również semaglutyd został zrefundowany u zbliżonej liczby pacjentów względem dulaglutylu (4 275 vs 4 318). Jednocześnie należy zauważyć, że z uwagi na krótki czas refundacji nie można wnioskować o ewentualnej stabilizacji rynku.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 w latach 2018-2020

Liczba pacjentów			2018	2019 [^]	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: E11	ogółem		2 028 156	2 136 814	2 076 295
	≥ 18 r.ż.		2 025 573	2 134 139	2 073 823
	< 18 r.ż.		2 583	2 675	2 396
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E11 oraz jednocześnie rozpoznaniem E66 Otyłość*	ogółem		102 301	118 610	113 301
	≥ 18 r.ż.		101 979	118 243	112 965
	< 18 r.ż.		322	367	336
Liczba pacjentów u których zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny	Canagliflozinum	ogółem	14	2 428	6 221
	Dapagliflozinum	ogółem	39	4 842	11 895
	Empagliflozinum	ogółem	nd.	11 051	36 640
	Leki z grupy limitowej 251.0	ogółem	52	18 259	54 222
Liczba pacjentów u których zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1	Semaglutidium 0,25 mg	ogółem	nd.	nd.	2 221**
	Semaglutidium 0,5 mg	ogółem	nd.	nd.	2 925**
	Semaglutidium 1 mg	ogółem	nd.	nd.	2 018**
	Dulaglutidum 1,5 mg	ogółem	nd.	8	4 318
	Leki z grupy limitowej 252.0	ogółem	nd.	8	8 291

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

** liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) wyniosła ogółem 4 275 dla wszystkich trzech dawek

[^] Dane za okres 01.11-31.12.2019 r.; Flozyny 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. Według prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, liczba chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po rozszerzeniu wskazania wyniesie ok. 25 tys. pacjentów, z kolei w opinii Anny Śliwińskiej, Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, wskazana populacja wyniesie 20 tys.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 w opinii ekspertów.

Populacja	Parametr	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	Anna Śliwińska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Pacjenci z cukrzycą typu 2			
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 3,3 mln*	Ok. 2,6 mln [^]
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	265 tys.*	Ok. 200 tys. [^]
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Ok. 2-5%*	Nie potrafię powiedzieć [^]
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/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			
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 250 tys.**	Nie potrafię powiedzieć
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Ok. 15-20%**	Nie potrafię powiedzieć
Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Ozempic po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane			
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 25 tys. (szacunek własny – jeśli pacjenci będą skłonni wydać za miesiąc leczenia kwotę ok. 140 PLN)	Ok. 20 tys. (szacunki własne)

* Mapy Potrzeb Zdrowotnych, szacunki własne (odsetek osób)

** Szacunki własne na podstawie danych epidemiologicznych

[^] NFZ i 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 września 2021 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2017-2021. Odnaleziono dwanaście wytycznych klinicznych: Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2021 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.

Większość odnalezionych 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.

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 HbA_{1c} lub indywidualnej docelowej wartości HbA_{1c}. 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 agonistów receptora GLP-1, w tym dulaglutytu, 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.

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 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

Wytyczne kanadyjskie DC z 2018 r. wskazują, iż agonista 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.

Agonista 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.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2021 (Polska) Konflikt interesów: przedstawiono informacje	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2 <i>Farmakologiczne obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego 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> <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</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p><i>jakości życia pacjenta</i>. W przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi; HbA_{1c} ≤ 8,0% (≤ 64 mmol/mol).</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 inhibitora 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 inhibitory 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 flozynami 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 flozyny 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, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. [B] <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>Sila 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 1509 1433 1993"> <thead> <tr> <th data-bbox="379 1509 497 1568">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="497 1509 1433 1568">Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="379 1568 497 1892">A</td> <td data-bbox="497 1568 1433 1892"> <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 1892 497 1993">B</td> <td data-bbox="497 1892 1433 1993"> <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. </td> </tr> </tbody> </table>	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.
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. 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
		Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control).
	C	Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: <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. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.
	E	Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.
Źródło finansowania: brak informacji		
<p>ESC/EASD 2019 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<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 glukozę 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). • Kontrolę glukozii za pomocą insulinoterapii należy rozważyć u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) z istotną hiperglikemią (>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>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	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	
	<i>Źródło finansowania:</i> ESC		
<p>WHO 2020 (międzynarodowe)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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> <p>Intensyfikacja leczenia:</p> <p>Metformina i pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji (najlepiej gliklazyd). Pacjentom z hiperglikemią i objawami choroby należy podać pochodną sulfonilomocznika lub skierować na leczenie insuliną.</p> <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)</p> <p>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</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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 <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 / gl burydu), inhibitory α-glukozydazy lub inhibitory 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 / gl burydu), 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> <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 <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 ($\geq 300 \text{ mg/dl}$ [$16,7 \text{ mmol/l}$]) 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<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)</p> <p>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 przeciwhiperglukemiczną; 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 przeciwhiperglukemiczną 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>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.</p> <p>Leczenie początkowe: u pacjentów z cukrzycą o niedawnym początku lub łagodną hiperglukemią (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 \geq7,5%-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 metforminy (jeśli nie jest przeciwwskazana) i innego leku w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, DPP-4, tiazolidynodion, sulfonilomocznik/glinidy, insulina bazowa, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor 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 \geq7,5% 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, sulfonilomocznik/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 hiperglukemicznych) 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</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>		
<p>ACP 2017/2018 (USA)</p> <p>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 hiperglukemii. Należy unikać brania pod uwagę tylko poziomu HbA1c u pacjentów z oczekiwaną długością życia krótszą niż 10 lat, spowodowaną wiekiem \geq 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, wskazują, 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 1966 1433 1998"> <tr> <td data-bbox="379 1966 555 1998"></td> <td data-bbox="555 1966 1433 1998">Siła zaleceń</td> </tr> </table>		Siła zaleceń
	Siła zaleceń		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Jakość dowodów	Korzyści/ryzyko wyraźnie przewyższają ryzyko/korzyści	Korzyści doskonale zrównoważone z ryzykiem
	Wysoka	silna	słaba
	Umiarkowana	silna	słaba
	Niska	silna	słaba
	<i>Źródło finansowania:</i> ACP		
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania)</p> <p>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 \geq 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. <p>Zaleca się kontynuację leczenia GLP-1 tylko wtedy, gdy wystąpi korzystna odpowiedź metaboliczna (zmniejszenie o co najmniej 11 mmol / mol [1,0%] HbA_{1c} 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 sulfonilomocznika 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 sulfonilomocznik, insulinę i rzadziej stosowane: akarboza lub inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion.</p> <p>Jeżeli docelowy poziom HbA_{1c} 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, inhibitor DPP-4, sulfonilomocznik. 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 HbA_{1c} o \geq0,5% 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 + sulfonilomocznik + DPP-4, rozważ dodanie SGLT2 lub zamianę DPP-4 na GLP-1 lub SGLT2. - Jeśli stosujesz metforminę + DPP-4 + SGLT-2, rozważ dodanie sulfonilomocznika 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 HbA_{1c} o \geq0,5% 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>DC 2018 (Kanada) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p>	<p>Leczenie osób z cukrzycą typu 2</p> <p>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 przeciwhiperqlikemicznym, aby zwiększyć prawdopodobieństwo obniżenia HbA1c. (B, 2)</p> <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> <p>2. Pacjenci, u których stosowane leki nie pozwalają na osiągnięcie docelowej wartości HbA1c:</p> <p>W celu osiągnięcia docelowego poziomu HbA1c zalecane jest dostosowanie dawki stosowanych leków i/lub dodanie kolejnego leku przeciwhiperqlikemicznego 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 przeciwhiperqlikemicznego 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 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 dekomensacją 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) przeciwhiperqlikemiczne (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 przeciwhiperqlikemicznych 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 przeciwhiperqlikemicznych 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 przeciwhiperqlikemicznych i przy eGFR > 30 ml / min / 1,73 m², w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych należy dodać lek przeciwhiperqlikemiczny 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>
--	---

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	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 nieznanych) 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 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) wieko 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 mikro i 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 sulfonylomocznika.</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 sulfonylomocznika, pioglitazon, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2 należy rozważyć jako leczenie uzupełniające drugiego rzutu do innych terapii doustnych oraz w potrójnej terapii doustnej (pochodne sulfonylomocznika, 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 terapia 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 – inh bitor 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 peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*); PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); SGLT-2 – inhibitory sodozależnego kotransporteru 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

W toku prac otrzymano opinię jednego eksperta klinicznego. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii		
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	
	<i>Incydent sercowo-naczyniowy (zawał serca, udar mózgu)</i> <i>Niewydolność serca (stopień III i IV wg NYHA)</i> <i>Niewydolność nerek</i> <i>Retinopatia/makulopatia cukrzycowa</i>	- Pogorszenie jakości życia, ograniczenie/utrata zdolności do pracy, konieczność opieki osób trzecich (udar mózgu) - Spadek jakości życia, 5-letnia przeżywalność <50% - Spadek jakości życia, konieczność leczenia nerkozastępczego (dializoterapia, przeszczep nerki) - pogorszenie widzenia/ślepotą	
technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia (odsetek stosujących)	Komentarz
		Pochodne sulfonilomocznika (ok. 45%)	większość leków z tej klasy, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe (oprócz gliklazydu, który wpływa też na białkomocz)
		Pioglitazon (ok. 2%)	przeciwwskazany w niewydolności serca, redukcja dawki w niewydolności nerek
		Inhibitor DPP-4 (dipeptydylopeptydazy typu 4) (ok. 2-4%)	brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, saksa- i alogliptyna zwiększają ryzyko niewydolności serca, redukują białkomocz, ale nie hamują spadku eGFR
		agoniści receptora dla GLP-1 (ok. <1,0%)	Sema- i dulaglutyd zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i białkomocz, ale nie hamują spadku eGFR, nie mają wpływu na wydolność serca
		inh bityry SGLT-2 (ok. 2-3%)	Redukują ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, w tym ryzyko zgonu, redukują ryzyko niewydolności serca (empa- i dapa-) i zgonu z tego powodu, redukują ryzyko wystąpienia lub progresji przewlekłej choroby nerek (kana- i dapa-)
	Insulina (zazwyczaj bazowa) (ok. 25%).	skutki pozytywne: obniżenie glikemii, ustąpienie objawów hiperglikemii, skutki negatywne: przyrost masy ciała, wzrost ryzyka ciężkich hipoglikemii skutkujących upadkami lub wypadkami oraz incydentami sercowo-naczyniowymi	
Technologia najtańsza	Pochodne sulfonilomocznika		

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	
	Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> agoniści receptora dla GLP-1 inhibitory SGLT-2
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją Trulicity, (Dulaglutidum) w omawianym wskazaniu?	Potencjalnym problemem może być niewłaściwa interpretacja wskazań refundacyjnych, np. brak jasno określonego pojęcia „niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy”. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cele HbA1c są różne dla różnych grup pacjentów, w zależności od wieku, czasu trwania cukrzycy czy chorób współistniejących. Jako wartość progową dla większości osób z cukrzycą typu 2 przyjmuje się 7,0%. Ekspersi ADA (American Diabetes Association) i EASD (European Association for the Study of Diabetes) w najnowszej aktualizacji zaleceń leczenia cukrzycy typu 2 zalecają u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową lub przy bardzo wysokim jej ryzyku stosowanie agonistów receptora GLP-1 niezależnie od aktualnego odsetka hemoglobiny glikowanej. Z drugiej strony, mechanizm ten może działać też w drugą stronę powodując niestosowanie refundacji u pacjentów, którzy kryteria refundacyjne spełniają.	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Na podstawie analizy cyklu badań AWARD oraz badania REWIND można przyjąć, że największą korzyść odniosą osoby z otyłością (począwszy od BMI 30 kg/m ²), oraz ≥2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub jawną chorobą sercowo-naczyniową. Ze względu na znikome ryzyko hipoglikemii korzyść mogą odnieść osoby starsze, leczone nieskutecznie lekami doustnymi ± insulina bazowa. W przypadku terapii doustnej dołączenie dulaglutylu było efektywniejsze niż dodanie długodziałającego analogu insuliny przy mniejszym ryzyku hipoglikemii i korzystniejszym wpływie na masę ciała. Dodanie dulaglutylu do insuliny bazowej powodowało znamiennej redukcję glikemii przy ryzyku hipoglikemii porównywalnym z placebo. Dulaglutyd może być bezpiecznie stosowany u osób z umiarkowaną/znaczną dysfunkcją nerek. Warto zauważyć, że wyższe dawki dulaglutylu okazały się efektywniej redukować odsetek HbA1c oraz nadmierną masę ciała, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Trwają obecnie badania nad zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 u osób ze stłuszczeniem (NAFLD) i stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH). Leki tej klasy redukują zawartość tłuszczu w wątrobie, ale – jak dotychczas – nie wykazano wpływu na zahamowanie procesu włóknienia, które może towarzyszyć NASH. Niemniej, w stadium NAFLD pacjenci mogą odnieść korzyści.	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Ostrożność należy zachować u pacjentów z wywiadem zapalenia trzustki, gdyż przy leczeniu dulaglutylidem obserwowano większą częstość występowania zapalenia trzustki. Inną grupą pacjentów, która mogłaby nie odnieść korzyści z zastosowania dulaglutylu są pacjenci z zaawansowaną niewydolnością serca, szczególnie z obniżoną frakcją wyrzutową. Aczkolwiek redukcja masy ciała związana z zastosowaniem dulaglutylu mogłaby być korzystna dla takich pacjentów.	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku z proponowaną zmianą refundowanego wskazania dla dulaglutylu.	Potencjalnym problemem może być znaczący wzrost kosztów refundacji. Mechanizmami kompensującymi ten ^{wysoce} ^{prawdopodobny} ^{wzrost} ^{mogą} ^{być} : <ul style="list-style-type: none"> Spadek częstości hospitalizacji z powodu niewyrównania cukrzycy Spadek częstości hospitalizacji i wykonywania procedur inwazyjnych z powodu incydentów sercowo-naczyniowych Odroczenie czasu inicjacji insulinoterapii, ogólny spadek częstości stosowania insuliny, a u pacjentów już leczonych insuliną bazową, redukcja jej dawki (a nawet – u części z nich – całkowite jej odstawienie) i/lub zapobieżenie dalszej intensyfikacji insulinoterapii 	
Proszę wskazać w skojarzeniu z jakimi substancjami będzie najprawdopodobniej stosowany dulaglutyd, w przypadku objęcia go refundacją we wnioskowanym wskazaniu (podanym na początku formularza).	<ul style="list-style-type: none"> •metformina •pochodne sulfonilomocznika (znając polskie realia) •inhibitory SGLT-2 • ewentualnie pioglitazon (jest rzadko stosowany, ale agonista receptora GLP-1 kompensuje negatywny wpływ pioglitazonu na masę ciała, dając ujemny wynik netto) • insulina bazowa – w ostatniej kolejności, aczkolwiek zastosowanie dulaglutylu w tej grupie pacjentów mogłoby dać istotne korzyści kliniczne (masa ciała, ciśnienie tętnicze, ochrona sercowo-naczyniowa) 	
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>pochodne sulfonilomocznika: zwiększają ryzyko hipoglikemii, mogą powodować przyrost masy ciała, w stosunku do metforminy zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (z wyjątkiem glikazydu)</p> <p>pioglitazon: zwiększa ryzyko wystąpienia lub nasilenia objawów niewydolności serca, powoduje przyrost masy ciała</p> <p>inhibitory DPP-4: wysoka cena, brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, zwiększone ryzyko niewydolności serca w przypadku saksagliptyny i alogliptyny</p> <p>agoniści receptora GLP-1: relatywnie wysoka cena (nawet w przypadku refundacji miesięczny koszt terapii dla pacjenta przekracza 100 PLN za miesięczną terapię), lek w iniekcji, wysoki koszt refundacji</p> <p>insulina (zazwyczaj bazowa): przyrost masy ciała, zwiększone ryzyko ciężkich hipoglikemii, które mogą prowadzić do negatywnych skutków zdrowotnych, wysokie koszty refundacji dla Płatnika (NFZ), lek w iniekcji (co najmniej 1 x na dobę)</p> <p>inhibitory SGLT-2: podwyższone ryzyko grzybiczych infekcji urogenitalnych, relatywnie wysoka cena dla pacjenta przy braku refundacji (zazwyczaj >100 PLN za miesięczną terapię)</p>	

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
	akarboza: niska skuteczność terapeutyczna, częste objawy niepożądane, w jedynym prospektywnym badaniu wpływu na incydenty sercowo-naczyniowe nie wykazano redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego
Proszę wskazać przy jakim poziomie HbA1c we wnioskowanym wskazaniu będzie rozpoczynane leczenie dulaglutydem.	W nawiązaniu do tego, co napisałem w punkcie 4. mogłoby to być 7,0%. Niemniej, biorąc pod uwagę różne czynniki, w tym długoterminowe badania obserwacyjne, które wykazują, że HbA1c do 7,5% nie powoduje skrócenia oczekiwanego czasu przeżycia, ja osobiście postulowałbym taki właśnie punkt odcięcia dla refundacji, czyli HbA1c $\geq 7,5\%$ (ale jest to tylko moja osobista opinia).
Proszę oszacować, jakie mogą być średnie dawki insuliny bazowej stosowanej po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi we wnioskowanej populacji (u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).	Terapię insuliną bazową zwykle zaczyna się od dawki ok. 0,2 j na kg masy ciała (lub 10 j). Ale doświadczenie uczy, że bardzo szybko pojawia się konieczność titracji dawki do wartości od kilkunastu do >30 j na dobę (wówczas racjonalne jest zastosowanie dwóch iniekcji). Zastosowanie insuliny, oprócz tego, że generuje koszty bezpośrednio (refundacja), to model aktualnie refundowany przy inicjacji takiej terapii, czyli insulina NPH, wiąże się ze znacznym ryzykiem nocnych hipoglikemii, które mogą powodować negatywne skutki sercowo-naczyniowe, jak też w przypadku powtarzających się epizodów, wpływać na funkcje poznawcze pacjenta.
Proszę oszacować możliwy czas trwania terapii dulaglutydem we wnioskowanym wskazaniu (czy jest to terapia dożywnia, jeśli nie – to jak długo może być stosowana i jakie leczenie może być podjęte u pacjentów, u których terapia dulaglutydem zostanie zakończona).	O ile taka terapia jest dobrze tolerowana i efektywna, to nie ma istotnych przesłanek do jej dyskontynuacji. Czyli byłaby to terapia dożywnia, o ile nie pojawią się działania niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację, lub nadwrażliwość na substancję czynną.
Inne uwagi	<p>W ostatnich latach nastąpiła istotna zmiana paradygmatu leczenia cukrzycy w kierunku spersonalizowanej medycyny biorącej pod uwagę cały szereg czynników składających się na profil pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek • Płeć • Czas trwania cukrzycy oraz jej typ • Masa ciała (preferowanie leków redukujących masę ciała lub przynajmniej neutralnych, zwłaszcza u osób z otyłością) • Obecność chorób współistniejących, szczególnie chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek i dobór leków w oparciu o profil ryzyka sercowo-naczyniowego • Ryzyko hipoglikemii (preferencja leków o niskim ryzyku wywoływania hipoglikemii – w tym kontekście insulina i pochodne sulfonilomocznika działają najmniej korzystnie) • Środki finansowe • Ryzyko działań niepożądanych <p>Jak widać obecnie obserwuje się odchodzenie od glukocentryczności i przeniesienie ciężaru na modyfikację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w połączeniu z bezpieczeństwem terapii. Agoniści receptora GLP-1 bardzo dobrze wpisują się w ten model, gdyż wpływają korzystnie na masę ciała, mają udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe przy znikomym ryzyku wywoływania hipoglikemii, oczywiście efektywnie obniżają też HbA1c jako terapia dodana do różnych modeli terapeutycznych. Dodatkowo agoniści receptora GLP-1 redukują stłuszczenie wątroby. Dzięki tym efektom redukują ryzyko rozwoju zaawansowanych powikłań cukrzycy, szczególnie ze strony dużych naczyń, mających bardzo istotny udział w kosztach jej leczenia.</p>
Proszę oszacować jaką część udziałów przejmie produkt leczniczy Trulicity od inhibitorów SGLT-2 w wyniku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej we	Odpowiedź na to pytanie jest dość trudna, z tego względu, że obie klasy leków działają w różnych mechanizmach i w pewnych zakresach widać korzystny synergizm działania (masa ciała, redukcja HbA1c, redukcja stłuszczenia wątroby, redukcja ciśnienia tętniczego), co przekłada się na lepszy efekt kliniczny (vide tabela poniżej) i sprawia, że obie te klasy leków mogą być stosowane równocześnie, a nie zamiennie.

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii							
wnioskowanym wskazaniu? Bardzo proszę o uzasadnienie.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 20%;">SGLT2is</th> <th style="width: 20%;">GLP-1RAs</th> <th style="width: 30%;">SGLT-2is + GLP-1RAs</th> </tr> </thead> </table>					SGLT2is	GLP-1RAs	SGLT-2is + GLP-1RAs
		SGLT2is	GLP-1RAs	SGLT-2is + GLP-1RAs				
	Glycemia (A1c)	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓				
	Insulin sensitivity	↑	↑	↑ ↑				
	β-cell function	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑				
	Hemodynamics	↑ ↑	↑	↑ ↑				
	Blood pressure	↓	↓	↓ ↓				
	Lipid profile	–	↑	↑				
	Body weight	↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓				
	Visceral fat	↓	↓	↓ ↓				
	Endothelial function	–	↑	↑				
Natriuresis	↑ ↑	↑	↑ ↓					
Inflammation	–	↓	↓					
Adapted from DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017;19(10):1353–1362								
<p>W mojej praktyce też zdarza się, że – gdy pacjent/ka spełnia kryteria refundacyjne dla obu klas leków, proponuję dołączenie od razu przedstawicieli obu klas, żeby osiągnąć lepszy efekt terapeutyczny. Natomiast w realnym życiu nie będzie się to raczej często zdarzać ze względu na dość wysoką sumaryczną cenę leków obu klas. W związku z tym, ze względu na różnicę w cenie, nawet po refundacji (na chwilę obecną cena Trulicity po refundacji jest wyższa od ceny Forxigi, czy Jardiance o ponad 80 PLN, a od Invokany o prawie 80 PLN) lekami preferowanymi pozostaną inhibitory SGLT-2 ze względu na szersze wskazania stricte medyczne uwzględnione w chpl: niewydolność serca (obecnie Forxiga i Jardiance) oraz niewydolność nerek z obniżonym eGFR (Forxiga i Invokana – w przypadku drugiego leku + białkomocz >300 mg/24 h gdy eGFR <45 ml/min/1,73 m²).</p> <p>Podsumowując, na podstawie opublikowanych wyników badań bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i efektów nerkowych, wydaje się, że Trulicity może być preferowane jako pierwszy dodany lek zamiast inhibitora SGLT-2 u osób bardziej otyłych (jednak), bez jawnej niewydolności serca i/lub nerek, z obecnością licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ale jeszcze bez jawnej choroby sercowo-naczyniowej (co znajduje odbicie w aktualnych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego). U części pacjentów, gotowych ponieść wyższe koszty terapii, Trulicity będzie mogło być dodawane do już prowadzonej terapii inhibitorem SGLT-2 lub też może być zalecone zamiast inhibitora SGLT-2 – i to jest ta populacja, do której odnosi się pytanie.</p> <p>Jednak, jak wspominałem, liczba ta jest trudna do oszacowania, gdyż nie posiadam aktualnych danych dotyczących stosowania leków obu tych klas w Polsce. Na dodatek jest dużo zmiennych warunkujących szersze użycie leków tych leków, szczególnie agonistów receptora GLP-1, zależnych od pacjenta, lekarza i systemu, takich jak końcowa cena dla pacjenta, preferencje lekarza leczącego (np. na Podkarpaciu stosowanie tych leków, nawet u pacjentów spełniających kryteria refundacyjne, jest znikome – chociaż w innych regionach Polski „przepisywalność” jest wyższa), czy też wskazania refundacyjne, które obecnie rozważamy. Warto też przy tym wziąć pod uwagę nie tylko bezpośrednie koszty dla płatnika, ale też wpływ zastosowanej terapii na redukcję przyszłych kosztów (na co wskazują wyniki badań CVOT – CardioVascular Outcome Trials) związaną z mniejszą częstością hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, mniejszą częstością udarów mózgu (to się odnosi do agonistów receptora GLP-1 – tego efektu nie obserwowano w przypadku inhibitorów SGLT-2), hospitalizacji z powodu dekomensacji cukrzycy, czy też skutków (metabolicznych i niemetabolicznych) otyłości. Przy podejmowaniu decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych warto wziąć pod uwagę te wszystkie elementy.</p>								

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 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Anna Śliwińska, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją Trulicity, (Dulaglutidum) w omawianym wskazaniu?	<i>Nie przewiduję.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Osoby o nadmiernej masie ciała, ze źle kontrolowaną cukrzycą, narażone na powikłania sercowo-naczyniowe.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Wydaje się, że nie ma takiej grupy chorych, która nie odniosłaby korzyści z leczenia ocenianą technologią. Jak najszerszy dostęp do tej technologii przyniósłby wielu chorym na cukrzycę typu 2 wymierne korzyści zdrowotne w postaci odpowiedniego wyrównania glikemii oraz zapobiegania powikłaniom.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku z proponowaną zmianą refundowanego wskazania dla dulaglutylidu.	<i>Nie dostrzegam problemów. Zgłaszano jedynie zażalenia na ograniczenie możliwości korzystania z refundowanego leczenia w związku z bardzo zawężonym obecnie kryterium refundacyjnym.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Aktualnie wskazania refundacyjne są bardzo wąskie – obejmują niewielką grupę pacjentów, co budzi niezadowolenie wielu chorych. Wyklucza się pacjentów, którzy mogliby odnieść realne korzyści z omawianej technologii. Inne, bardziej podstawowe opcje leczenia starego typu nie zapewniają optymalnej kontroli cukrzycy, przyczyniając się do rozwoju powikłań, a także zmniejszenia komfortu życia i funkcjonowania z chorobą przewlekłą.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Wskazaniem jest umożliwienie dostępu do omawianej technologii dla szerszej grupy pacjentów. Rozszerzenie refundacji zapewniłoby bardziej równy dostęp do tej terapii, a tym samym spowodowałoby oszczędności dla budżetu państwa w postaci zmniejszenia liczby hospitalizacji, wdrażania zaawansowanego leczenia, absencji chorobowych, niezdolności do pracy, utraty samodzielności itd.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2021 r. poz. 65), 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 iniectio 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 insulin²
 - 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 – flozyny³:
 - Canagliflozinum
 - Dapagliflozinum
 - Empagliflozinum

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

³ 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.

- 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1⁴:
 - Dulaglutidum
 - Semaglutidum

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

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane w zbliżonym* wskazaniu co substancja czynna dulaglutyd

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Koszt NFZ + pacjent/PDD** [zł]	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [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., 0,75 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	13,87	05909991219130	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
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
Trulicity, roztw. do wstrz., 3 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	13,87	08594012697638	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
Trulicity, roztw. do wstrz., 4,5 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	13,87	08594012697645	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; WDŚ – 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 przyjęto 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.

⁴ 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

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 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>W części dotyczącej kontroli glikemii: - leczenie oparte na insulinoterapii</p> <p>W części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych: - placebo (standardowe leczenie cukrzycy)</p> <p>Komparatory dodatkowe (uwzględnione przez Wnioskodawcę tylko w AKL): - semaglutyd, - inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna)</p>	<p><i>Insuliny bazowe to grupa preparatów stosowanych w formie iniekcji, które są wskazane we wszystkich wytycznych, jako opcja terapeutyczna stosowana po nieskuteczności stosowania leków przeciwcukrzycowych. Założono więc, że w ramach kontroli glikemii w analizie głównym komparatorem dla dulaglutylu będzie insulina bazowa bez wskazania konkretnego typu insuliny, opierając analizę na dowodach o najwyższej wiarygodności (porównania bezpośrednie).</i></p> <p><i>Przedstawione wytyczne ADA, ESC i EASD 2019 i PTD, wskazują, że agonisty GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2, zaleca się stosować u chorych z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonymi bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od tego, czy dotąd nie otrzymywali oni leczenia w ogóle, czy też podawano im metforminę. Wybór leku mającego zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 należy uzależniać od współwystępowania choroby sercowo-naczyniowej i oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wnioskowana populacja obejmuje specyficzną grupę pacjentów o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, dla których wytyczne zalecają agonistów GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2, w związku z tym w analizie klinicznej zaplanowano przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla wykonania dodatkowego porównania z refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz semaglutylem stosowanym w iniekcji w zakresie skuteczności związanej z prewencją chorób sercowo naczyniowych.</i></p> <p><i>Niemniej jednak inhibitory SGLT-2 jako leki doustne nie stanowią w praktyce komparatora dla dulaglutylu. Badania wskazują, że pacjenci wykazują obawę przed rozpoczęciem terapii stosowanych w formie iniekcji. W zależności od źródła 59-73% pacjentów wykazuje obawę przed rozpoczęciem insulinoterapii – w Polsce ok. 73% pacjentów wyraża taką obawę [Diabetologia online, Ng 2015]. Tym samym biorąc pod uwagę preferencje pacjentów zasadne wydaje się wnioskowanie o zastosowaniu terapii doustnych przed lekami stosowanymi w formie iniekcji. Oznacza to, że w praktyce pacjent po niepowodzeniu metforminy i sulfonilomocznika, czyli najczęściej stosowanych leków doustnych, w pierwszej kolejności skorzysta z inhibitora SGLT-2 jako terapii odsuwającej w czasie stosowanie iniekcji, a dopiero później w razie konieczności intensyfikacji leczenia zdecyduje się na rzadsze iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub codzienne w przypadku zastosowania insulinoterapii.</i></p> <p><i>Potwierdzenie powyższej argumentacji stanowi wnioskowane rozszerzone wskazanie refundacyjne dla leku Forxiga (zlecenie 68/2020 w BIP AOTMiT) [Forxiga 2020], tj. „Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”. W przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia w tym przypadku pacjent będzie mógł stosować inhibitor SGLT-2 już po niepowodzeniu jednego, a nie jak obecnie – dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych.</i></p> <p><i>Wytyczne PTD 2021 wskazują, że u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym terapia inhibitorem SGLT-2 lub analogiem GLP-1 powinna być dodana do metforminy na wczesnym etapie leczenia (por. Rys. 3.). Wnioskowane wskazanie dla leku Trulicity dotyczy pacjentów po niepowodzeniu 2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Tym samym z dużym prawdopodobieństwem w populacji pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przed analogiem GLP-1 będzie stosowany inhibitor SGLT-2.</i></p> <p><i>Dodatkowym argumentem, który może przekładać się na preferowanie SGLT-2 przed GLP-1 jest niższy poziom odpłatności. Naturalnie u części pacjentów ze względu na ich stan kliniczny lekarz zadecyduje o ordynacji leku z grupy GLP-1 zamiast SGLT-2. U części pacjentów GLP-1 będzie też inicjowane po niepowodzeniu inhibitorów SGLT-2.</i></p> <p><i>Podobnie semaglutyd nie jest obecnie komparatorem dla wnioskowanej populacji, ze względu na fakt, że na dzień składania wniosku nie jest refundowany w rozszerzonym wskazaniu objętym w niniejszym wniosku tj. u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m² lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m².</i></p> <p><i>W związku z powyższym jako główny komparator wybrano leczenie oparte na insulinoterapii, będącej terapią iniekcyjną, która jest obecnie stosowana po niepowodzeniu leków hipoglikemizujących w populacji objętej niniejszym wnioskiem.</i></p>	<p>Komentarz/ uwagi pod tabelą</p>

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD 2021, 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, agoniści 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, przy równoczesnym złagodzeniu zapisów dotyczących warunku braku kontroli choroby, poprzez
 - zastąpienie kryterium HbA1c ≥ 8 % zapisem: z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą
- oraz
- zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego ma miejsce w obrębie populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z tym analizy wnioskodawcy, tj. analiza kliniczna (AKL), analiza ekonomiczna (AE) i analiza wpływu na budżet (BIA) powinny koncentrować się na tej populacji pacjentów i obejmować wszystkie dostępne refundowane komparatory.

Według APD jako główny komparator wybrano leczenie oparte na insulinoterapii, zdaniem analityków Agencji nie jest to jednak wystarczająco uzasadnione. Według przedstawionej w APD argumentacji pacjenci po niepowodzeniu terapii metforminą i sulfonylomocznikiem w pierwszej kolejności skorzystają z inhibitora SGLT-2 jako terapii odsuwającej w czasie stosowanie iniekcji, a dopiero później *w razie konieczności intensyfikacji leczenia zdecydują się na rzadsze iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub codzienne w przypadku zastosowania insulinoterapii* (s. 49 APD). Należy jednakże zauważyć, że inhibitory SGLT-2 są obecnie refundowane we wskazaniu: *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 (...)*, a więc we wskazaniu, które pokrywa się ze wskazaniem wnioskowanym dla Trulicity w zakresie wartości BMI o wartości 30-35 kg/m², stąd są dla tej subpopulacji pacjentów głównym komparatorem, a nie dodatkowym, uwzględnionym jedynie w AKL (pominiętym w AE i BIA).

Ponadto należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie uwzględnionych komparatorów. Do przeglądu systematycznego przedstawionego w AKL włączono badanie randomizowane AWARD-2, porównujące dulaglutyd z aktywnym komparatorem, tj. insuliną glargine (ale nieodnoszące się do wnioskowanej populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Ponadto włączono badania porównujące dulaglutyd z placebo: AWARD-9 i AWARD-11, w których jednym z kryteriów wykluczenia było wystąpienie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz badanie REWIND, uwzględniające populację najbardziej zbliżoną do wnioskowanej. Z kolei w AE uwzględniono tylko wyniki badania REWIND, przedstawiając porównanie jedynie względem placebo, a pomijając pozostałe komparatory.

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego prof. Mariusza Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, wielkość udziałów możliwych do przejścia przez dulaglutyd od inhibitorów SGLT-2 jest trudna do oszacowania i zależy od wielu czynników. Ponadto ekspert wskazał, że: *U części pacjentów, gotowych ponieść wyższe koszty terapii, Trulicity będzie mogło być dodawane do już prowadzonej terapii inhibitorem SGLT-2 lub też może być zalecone zamiast inhibitora SGLT-2* (szczegóły rozdz. 3.4.2).

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 jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 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 poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn,
 - ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu. (s. 12 AKL)

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym*</i>	
Interwencja	• dulaglutyd (w dawce 1,5 mg oraz 0,75 mg)	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • w części dotyczącej kontroli glikemii: <ul style="list-style-type: none"> - insulina bazowa lub intensyfikacja leczenia insuliną bazową, - dulaglutyd w dawkach 3,5 mg oraz 4 mg, • w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych <ul style="list-style-type: none"> - placebo (standardowe leczenie cukrzycy) – dodatkowo #: <ul style="list-style-type: none"> semaglutyd, inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna) 	Należy zwrócić uwagę, że wg wnioskodawcy: Dawki 3,0 mg i 4,5 mg dulaglutylu nie są w niniejszej analizie komparatorami w tym samym znaczeniu co insulina. W praktyce klinicznej refundacja dulaglutylu w rozszerzonej populacji będzie oznaczała opóźnienie stosowania insulinoterapii, dlatego też jako główny komparator wybrano insulinę i przeprowadzono odpowiednie porównania. Celem dodatkowej analizy dla różnych dawek dulaglutylu było pokazanie, że dawki 3,0 mg i 4,5 mg wykazują większą skuteczność w leczeniu cukrzycy niż dawka początkowa 1,5 mg, przy jednoczesnym zachowaniu porównywalnego poziomu bezpieczeństwa, a tym samym mogą stanowić kolejny krok opóźniający zastosowanie insulinoterapii (Uzupełnienie wym min s. 9)

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • W zakresie skuteczności w części dotyczącej kontroli glikemii: <ul style="list-style-type: none"> - kontrola glikemii, - zmiana masy ciała, - zmiany gospodarki węglowodanowej i lipidowej, - jakość życia. • W zakresie skuteczności w części dotyczącej w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych <ul style="list-style-type: none"> - poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (MACE, ang. major adverse cardiovascular events), udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zgon, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zdarzenie mikronaczyniowe W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane, • poważne zdarzenie niepożądane, • zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, • zgon z dowolnej przyczyny, • przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. 	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne; • analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne; • analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry 	Przyjęte kryteria włączenia spowodowały całkowite pominięcie w analizach badań pierwotnych dotyczących skuteczności praktycznej, badania takie zostały wykluczone m.in. ze względu na niewłaściwy komparator (Tab. 114 i Tab. 116 AKL).
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacja w języku polskim lub angielskim. 	-

*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 poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 12.04.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.09.2021. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano dodatkowych badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku publikacje dotyczące badania AWARD-11:

- Bonora 2011 przedstawiającą analizę w zakresie wpływu dulaglutyd w dawkach 3 mg i 4,5 mg na wagę pacjentów z cukrzycą typu 2,
- Frias 2021 – analizę post-hoc skuteczności dulaglutyd w odniesieniu do wyjściowego poziomu HbA1C
- Van 2021 – analizę post-hoc bezpieczeństwa dulaglutyd w dawkach 3 mg i 4,5 mg w zakresie częstości występowania nudności, wymiotów i biegunki.

Ze względu na fakt, że badanie AWARD-11 nie dotyczy wnioskowanej populacji, odstąpiono od zaprezentowania wyników z powyższych publikacji.

Ponadto odnaleziono publikację Evans 2021 przedstawiającą wynik pośredniego porównania semaglutylu s.c. i dulaglutylu w zakresie korzyści sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, z potwierdzoną lub niepotwierdzoną chorobą układu krążenia. Wnioski z publikacji Evans 2021 przedstawiono w rozdz. 4.2.2 AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące dulaglutyd z insuliną glargine (AWARD-2) oraz trzy badania porównujące dulaglutyd z placebo rozumianym jako intensyfikacja insulinoterapii (AWARD-9, AWARD-11, REWIND).

W badaniach AWARD-9 i AWARD-11 jednym z kryteriów wykluczenia było wystąpienie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (szczegóły Tabela 17), w wyniku czego nie odpowiadały wnioskowanej populacji. W związku z tym w analizie weryfikacyjnej odstępiono od przedstawienia wyników badania AWARD-9, a w przypadku badania AWARD-11 przedstawiono jedynie wnioski dotyczące skuteczności różnych dawek dulaglutylu.

Badanie AWARD-2 obejmowało populację ogólną pacjentów z cukrzycą typu 2 i nie wykluczało pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast brak jest informacji, czy tacy pacjenci zostali włączeni do badania (szczegóły Tabela 17).

Badanie REWIND obejmowało populację, której dotyczy wnioski, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- 8 przeglądów systematycznych dotyczących wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe: Alhawayn 2020, Giugliano 2019, Kristensen 2019, Nreu 2020, Tsapas 2020, Wei 2020, Zhu 2019, Zhu 2020;

- 14 przeglądów dotyczących kontroli glikemii: Burness 2015, Gurung 2015, Jiang 2021, Karagiannis 2015, Kugler 2018, Levin 2017, Orme 2017, Qie 2020, Singh 2016, Tsapas 2020, Xu 2021, Zaccardi 2015, Zhang 2016, Zhang 2018.

Spośród przeglądów systematycznych przedstawionych w AKL wnioskodawcy, w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się przedstawić wyniki przeglądu Zhu 2020, jako obejmującego największą liczbę badań i przeglądów systematycznych.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych w przeglądzie wnioskodawcy zidentyfikowano 11 badań dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVOT, ang. *cardiovascular outcome trials*) w cukrzycy typu 2 dla agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2. Badania dotyczące agonistów GLP-1: ELIXA (liksyzenatyd), LEADER (liraglutyd), SUSTAIN-6 (semaglutyd), EXSCEL (eksenatyd), HARMONY OUTCOMES (albiglutyd), REWIND (dulaglutyd), PIONEER-6 (semaglutyd doustny). Badania dotyczące inhibitorów SGLT-2: PIONEER-6 (semaglutyd doustny), EMPA-REG OUTCOME (empagliflozyna), CANVAS (Kanagliflozyna), DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozyna), CREDENCE (kanagliflozyna). Uznano jednak, że

(AKL s. 153). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 10 AKL wnioskodawcy.

Do przeglądu wnioskodawcy nie włączono badań dotyczących skuteczności praktycznej dulaglutylu, jako badań niespełniających przyjęte kryteria włączenia.

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

Tabela 17. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
AWARD-2 (EUCTR2009-014803-30-SK Giorgino 2014 Giorgino 2014b Giorgino 2014c Giorgino 2015 Giorgino 2018 Giorgino 2019 Giorgino 2019b Jodar 2017 NCT01075282 Reaney 2014 ^{a)} <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	wielośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane typu open-label ^b hipoteza: non-inferiority dla zmiany HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej dla porównania DUL 1,5 mg vs insulina glargine, a po osiągnięciu poziomu istotności statystycznej – superiority okres obserwacji: 10-12 tyg. faza przygotowawcza, 78 tyg. faza główna, 4 tyg. follow-up dla bezpieczeństwa Interwencje: ^c Grupa A: DUL 0,75 mg/tydzień Grupa B: DUL 1,5 mg/tydzień Grupa C: GLA	<u>Kryteria włączenia do fazy przygotowawczej ^d:</u> •cukrzyca typu 2 •wiek ≥ 18 lat; •HbA1c $\geq 7.0\%$ i $\leq 11.0\%$; •BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m ² ; • stała waga utrzymująca się od co najmniej 3 miesięcy przy braku optymalnej kontroli cukrzycy typu 2 przez 1-3 doustne leki przeciwhiperglikemiczne (w tym MET lub SULF) przyjmowane przez okres co najmniej 3 miesięcy. <u>Kryteria włączenia do fazy głównej badania ^d:</u> • przyjmowanie MET i GLIM w maksymalnie tolerowanych dawkach (nie wyższych niż maksymalne zalecane); • HbA1c $>6,5\%$ <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 272 Grupa B: 273 Grupa C: 262	<u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej <u>Drugorzędowe:</u> zmiana HbA1c po 26 tyg. i po 78 tyg. względem wartości wyjściowej odsetek pacjentów osiągających wartość HbA1c $<7,0\%$, HbA1c $\leq 6,5\%$ zmiana FSG zmiana SMPG zmiana glukagonu <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> epizody hipoglikemii zdarzenia niepożądane ciężkie zdarzenia niepożądane masa ciała parametry życiowe EKG parametry laboratoryjne immunogenność

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>AWARD-9 (EUCTR2012-004229-25-CZ NCT02152371 Pozilli 2016 Pozilli 2016b Yu 2016 Yu 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<p>wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane badanie podwójnie zaślepione, w grupach równoległych</p> <p>hipoteza: superiority</p> <p>okres obserwacji: 3 tyg. faza przygotowawcza (badanie przesiewowe), 28 tyg. faza główna,</p> <p>Interwencje: Grupa A: DUL 1,5 mg/tydzień Grupa B: PLC w dostosowywanej dawce z metforminą lub bez</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Osoby dorosłe z cukrzycą typu 2 oraz: Osoby z wartością HbA1c $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ ($\leq 91,3$ mmol/mol) Osoby z BMI ≤ 45 kg/m² i stabilną masą ciała Osoby, które były leczone stałą dawką insuliny glargine (z lub bez metforminy o dawce $\geq 1,500$ mg/dzień) przez przynajmniej 3 miesiące aż do pierwszej wizyty. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub między badaniem przesiewowym a 3. tygodniem leczenia stosowano jakiegokolwiek inne leki przeciwwglukemiczne, inne niż bazalna insulina glargine raz na dobę z metforminą lub bez niej Wystąpienie w przeszłości ≥ 1 epizodu kwasicy ketonowej lub stanu hiperosmolarnego/śpiączki W ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym w wywiadzie występowała nieświadomość hipoglikemii W ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub między badaniem przesiewowym a 3. tygodniem stosowali leki powodujące utratę masy ciała. Stosują przewlekłą (>14 dni) ogólnoustrojową terapię glikokortykoidami lub stosowali taką terapię w ciągu 4 tygodni przed badaniem lub między badaniem a tygodniem 3. W ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe wystąpił którykolwiek z następujących stanów sercowo-naczyniowych: ostry zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA (New York Heart Association) lub udar mózgu. Mają znane klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka lub przeszli operację ominięcia żołądka lub restrykcyjną operację bariatryczną <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 150 Grupa B: 150</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Zmiana HbA1c po 28 tyg. względem wartości wyjściowej</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana masy ciała Zmiana poziomu HbA1c Zmiana poziomu FSG Zmiana poziomu SMPG Zmiana średnich dobowych dawek glargine Zmiana jakości życia

<p>AWARD-11 (Cox 2020 EUCTR2016-002494-34-CZ EUCTR2017-003490-33-GR EUCTR2017-003490-33-HU Frias 2019 Frias 2018 Frias 2020 Frias 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<p>wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane badanie podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych</p> <p>hipoteza: superiority</p> <p>okres obserwacji: 36 tyg. w celu oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, 52 tyg. w celu oceny bezpieczeństwa</p> <p>Interwencje: Grupa A: DUL 1,5 mg/tydzień Grupa B: DUL 3,0 mg/tydzień Grupa C: DUL 4,5 mg/tydzień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży w wieku ≥ 18 lat • Cukrzyca typu 2 przez ≥ 6 miesięcy • HbA1c $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol) i $\leq 11,0\%$ (97 mmol/mol) • Osoby leczone stabilnymi dawkami metforminy przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą 1 oraz między wizytą 1 a wizytą 3: • Dawkę metforminy uznawano za stabilną w tym okresie, jeśli wszystkie przepisane dawki dobowe mieściły się w zakresie od minimalnej wymaganej dawki (≥ 1500 mg / dobę) do maksymalnej zatwierdzonej dawki dla danego kraju. • Niższe dawki były dozwolone ty ko w przypadku udokumentowanej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego w wymaganym zakresie dawek lub udokumentowanego eGFR (mierzonego za pomocą CKD EPI) lub innej miary czynności nerek, która wymaga niższych dawek zgodnie z oznaczeniem dla danego kraju. • Stabilna masa ciała przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą 1 (niezmieniona o więcej niż 5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy) • BMI ≥ 25 kg/m² <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1 • Stosowanie: • jakiegokolwiek leku obniżającego poziom glukozy innego niż metformina na 3 miesiące przed przystąpieniem do badania lub w okresie badań przesiewowych i wstępnych, lub • dowolnego GLP-1 RA w dowolnym momencie w przeszłości lub • insuliny w leczeniu choroby przewlekłej (> 14 dni) • Leczenie lekami na receptę lub bez recepty, prowadzącymi do utraty wagi: • w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta 1) lub • między przystąpieniem do badania a randomizacją (wizyta 3) lub • oba; lub • obecne (lub w ciągu poprzednich 3 miesięcy) stosowanie lub planowanie rozpoczęcia w ramach czasowych badania, zorganizowanej diety i/lub programu redukcji masy ciała innego niż styl życia i środki dietetyczne w leczeniu cukrzycy; • Leczenie jakimkolwiek innym wykluczonym lekiem: w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta 1) lub między przystąpieniem do badania a randomizacją (wizyta 3) lub oba; • wykluczone glukokortykoidy nie mogą być stosowane przez > 14 dni w ciągu 1 miesiąca przed wizytą 1 lub między wizytami 1 i 3; • Przerwanie leczenia metforminą lub zmiana dawki bądź stosowanego preparatu z metforminą między wizytą 1 a wizytą 3; • ≥ 1 epizod ciężkiej hipoglikemii, ≥ 1 epizod nieświadomości hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy lub oba; • Wystąpienie któregokolwiek z poniższych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w ciągu 2 miesięcy przed Wizytą 1: • ostry zawał mięśnia sercowego lub • niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub • incydent naczyniowo-mózgowy (udar) 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Zmiana poziomu HbA1c od stanu wyjściowego do 36 tygodnia terapii</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów osiągających HbA1c $< 7,0\%$ (< 53 mmol/mol); • zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) w stosunku do wartości wyjściowej, określana przez laboratorium centralne; • zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej
---	---	--	--

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie klinicznie istotnej nieprawidłowości w opróżnianiu żołądka (np. ciężkiej gastroparezy cukrzycowej lub niedrożności ujścia żołądka), lub • Przebycie operacji pomostowania żołądka (bariatrycznej) lub restrykcyjnej operacji bariatrycznej lub • Przewlekłe przyjmowanie leków bezpośrednio zmniejszających motorykę przewodu pokarmowego; • Wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> • ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby lub • oznak i objawów jakiegokolwiek innej choroby wątroby z wykluczeniem NAFLD lub • poziomu ALT > 2,5-krotność górnej granicy zakresu odniesienia, określonego przez laboratorium centralne w momencie rozpoczęcia badania; • Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w dowolnym czasie przed przystąpieniem do badania • Rozpoznana retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca doraźnego leczenia zgodnie z opinią badacza; • eGFR <30 ml/min/1,73 m² (lub niższy niż krajowy próg zaprzestania leczenia metforminą zgodnie z lokalną etykietą), obliczony przez CKD-EPI, określony przez laboratorium centralne podczas wizyty 1 i potwierdzony podczas wizyty 2; • Osobista lub rodzinna historia rdzeniowego raka tarczycy lub osobista historia zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 • Kalcitonina w surowicy ≥ 20 ng/l, jak określono przez laboratorium centralne w momencie rozpoczęcia badania; • Dowody na znaczące, aktywne zaburzenia autoimmunologiczne (na przykład toczeń, reumatoidalne zapalenie stawów), które w opinii badacza prawdopodobnie wymagały jednoczesnego leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykoidami w ciągu następujących 12 miesięcy; • Czynnny lub nieleczone nowotwór złośliwy lub remisja z klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (innego niż rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry) przez mniej niż 5 lat; lub • Wszelkie schorzenia hematologiczne, które mogły wpływać na pomiar HbA_{1c} (na przykład anemie hemolityczne, niedokrwistość sierpowata). <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 612 Grupa B: 616 Grupa C: 614</p>	

<p style="text-align: center;">REWIND</p> <p>(Colhoun 2020 Cukierman-Yaffe 2020 Dagenais 2020 Dagenais 2020b Doupis 2019 EUCTR2010-023799-21-ES Ferrannini 2020 Ferrannini 2020b Gerstein 2017 Gerstein 2019a Gerstein 2019b Gerstein 2020 Gerstein 2020b Kwan 2020 NCT01394952 Rachman 2019 Riddle 2021 Shaw 2020 Shaw 2020b Shaw 2020c Xavier 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<p>wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane typu open-label^b podwójnie zaślepienie</p> <p>hipoteza: superiority</p> <p>okres obserwacji: minimum 6 miesięcy; średnio 5,4 lat</p> <p>Interwencje: ^c</p> <p>Grupa A: DUL 1,5 mg/tydzień</p> <p>Grupa C: PLC (standardowe leczenie cukrzycy)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni i kobiety: - z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2; lub - nowo postawioną diagnozą cukrzycy typu 2 na podstawie jednego z poniższych kryteriów: - stężenie glukozy w osoczu na czczo 7,0 mmol/l (126 mg/dl); lub - stężenie glukozy w osoczu 11,1 mmol/l (200 mg/dl) w ciągu 2 godzin po doustnym obciążeniu glukozą 75 g, lub • Wartość HbA1c ≤9,5%. • Stosowana wcześniej terapia: - pacjenci nie stosujący wcześniej leczenia, - pacjenci stosujący wcześniej 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy; z lub bez insuliny bazalnej; przed włączeniem do badania pacjenci stosujący leczenie inhibitorem DPP-4 lub analogiem GLP-1 musieli je przerwać, - pacjenci stosujący wcześniej insulinę bazalną. • Stosowanie stałej dawki leków przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania • Wiek ≥50 lat i rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego: - zawał mięśnia sercowego, - udaru niedokrwinnego, - wcześniejsza rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych. Jeśli pacjent przeszedł zabieg pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), od zabiegu do włączenia do badania powinno upłynąć > 2 lat, - hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ze zmianami w EKG (nowe lub pogarszające się zmiany załamka ST lub T), niedokrwienie mięśnia sercowego w obrazowaniu lub konieczność przeszłokrojowej interwencji wieńcowej (PCI); lub • Wiek ≥55 lat i rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego: - historia niedokrwienia mięśnia sercowego w teście wysiłkowym lub w badaniu obrazowym serca, z lub bez duszniczy bolesnej wysiłkowej w wywiadzie, - >50% zwężenie naczyń z obrazowaniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych, z chromaniem przestankowym lub bez, - wskaźnik kostka-ramię <0,9 - eGFR <60 ml/min/1,73 m² - nadciśnienie tętnicze z udokumentowanym przerostem lewej komory serca w EKG lub echokardiogramie, - mikroalbuminuria lub makroalbuminuria. • Wiek ≥ 60 lat i występowanie co najmniej 2 lub więcej z następujących czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego: - aktualne zażywanie tytoniu (jakakolwiek forma tytoniu), - poziom LDL-C ≥3,4 mmol/l (130 mg/dl) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - udokumentowany HDL-C <1,0 mmol/l (40 mg/dl) dla mężczyzn i <1,3 mmol/l (50 mg/dl) dla kobiet lub poziom trójglicerydów ≥2,3 mmol/l (200 mg/dl) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie co najmniej 1 leku na ciśnienie krwi w leczeniu nadciśnienia lub nieleczone skurczowe ciśnienie krwi ≥140 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥95 mmHg - zmierzony stosunek talii do bioder >1,0 dla mężczyzn i >0,8 dla kobiet. • Wskaźnik masy ciała ≥23 kg/m². • Przestrzeganie właściwego dawkowania badanego leku na początkowym etapie badania. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożone kliniczne zdarzenie mikronaczyniowe związane z retinopatią cukrzycową (zdefiniowane jako fotokoagulacja, terapia przeciw naczyniowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu lub witrektomia) lub choroba nerek (definiowana jako wzrost stosunku albuminy do kreatyniny w moczu > 33,9 mg/mmol u osób z niższym stężeniem wyjściowym, trwałe spadki eGFR o 30% lub większy (tj. na podstawie dwóch kolejnych stężeń eGFR lub przewlekła terapia nerkozastępcza) • przyjęcie do szpitala z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, • każdy komponent pierwotnego złożonego zdarzenia sercowo-naczyniowego, • zgon, • niewydolność serca wymagająca przyjęcia do szpitala lub pilnej wizyty wymagającej leczenia.
---	--	--	---

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • W opinii badacza pacjenci zmotywowani, zdolni i chętni do samodzielnego wstrzykiwania badanego leku raz w tygodniu, zgodnie z wymogami protokołu badania. • Udzielenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu zgodnie z lokalnymi przepisami i komisją ds. oceny etycznej zarządzającą danym ośrodkiem badawczym. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 4949 Grupa B: 4952</p>	

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose); GLA – insulina glargine; GLIM – glimepiryd; HbA1c – hemoglobina gl kolowana; HOMA2-%B – ocena modelu homeostazy dotycząca funkcji komórek β trzustki (ang. β -cell function assessed with the homeostasis model assessments); MET – metformina; SMPG – własny pomiar glukozy w osoczu (ang. self-monitored plasma glucose); SULF – sulfonylomocznik.

^a abstrakt konferencyjny

^b badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, natomiast zaślepienie pod względem dawki DUL

^c w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono tylko wyn ki dotyczące wnioskowanej interwencji, tj. dawki 1,5 mg DUL

^d badanie poprzedzone było 10-12 tyg. fazą przygotowawczą, w czasie której pacjenci zaprzestawali przyjmowania innych doustnych leków antyhiperglikemicznych niż metformina i glimepiryd, a dawki metforminy i glimepirydu dostosowywano do maksymalnie tolerowanych (u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej tych substancji – leczenie nimi było w tym momencie inicjowane), następnie przez ok. 6-8 tyg. trwała stabilizacja leczenia, do udziału w badaniu kwalifikowani byli pacjenci z wartością HbA1c >6,5% (moment randomizacji)

Zhu 2020

Przegląd miał na celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych i metaanaliz randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków hipoglikemizujących. Przeszukiwano bazy PubMed, Embase i Cochrane Library oraz stronę ClinicalTrials.gov z datą odcięcia 5 grudnia 2019 r. Do badania włączono 36 przeglądów systematycznych i 31 badań klinicznych dotyczących sercowo-naczyniowych punktów końcowych obejmujących 232 metaanalizy. Interwencje oceniane w metaanalizach obejmowały dziesięć rodzajów leków przeciwcukrzycowych: inhibitory DPP-4, agonisty GLP-1, inhibitory SGLT-2, sulfonylomoczniki, inhibitory α -glukozydazy, meglitynidy, biguanidy, tiazolidynodiony, bromokryptynę i insulinę.

Badania włączone do przeglądu Zhu 2020:

inhibitory DPP-4

EXAMINE Alogliptin vs Placebo
CARMELINA Linagliptin vs Placebo
CAROLINA Linagliptin vs Glimepiride
SAVOR-TIMI 53 Saxagliptin vs Placebo
TECOS Sitagliptin vs Placebo
OMNEON Omarigliptin vs Placebo

antagoniści GLP-1

Harmony Albiglutyd vs Placebo
REWIND Dulaglutyd vs Placebo
EXSCEL Eksenatyd vs Placebo
LEADER Liraglutyd vs Placebo
ELIXA Liksysenatyd vs Placebo
SUSTAIN-6 Semaglutyd vs Placebo
PIONEER 6 Semaglutyd vs Placebo

inhibitory SGLT-2

CANVAS Kanagliflozyna vs Placebo
CREDENCE 1 Kanagliflozyna vs Placebo
CREDENCE 2 Kanagliflozyna vs Placebo

DECLARE–TIMI 58 Dapagliflozyna vs Placebo

DAPA-HF Dapagliflozyna vs Placebo

EMPA-REG Empagliflozyna vs Placebo

inhibitory α -glukozydazy

ACE Akarboza vs Placebo

STOP-NIDDM Akarboza vs Placebo

DREAM Rozyglitazon vs Placebo

RECORD Rozyglitazon vs Metformina lub sulfonilomocznik vs Placebo

PROactive Pioglitazon vs Placebo

TOSCA.IT Pioglitazon vs Sulfonilomocznik

UKPDS Insulina vs Chlorpropamid vs Glibenklamid vs Dieta vs Metformina

NAVIGATOR Nateglinid vs Placebo vs

Bromokryptyna

Cycloset Safety Trial Bromokryptyna QR vs Placebo

Insulina

ORIGIN Insulina bazalna vs Leczenie standardowe

DEVOTE Insulina degludec vs Insulina glargine

HEART2D Insulina lispro vs NPH/glargine

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 24 AKL wnioskodawcy. Wyniki badań AWARD-9 i AWARD-11 przedstawiono w rozdz. 6.2, 6.3, 7.2, 7.3 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych i ich wnioski znajdują się w rozdz. 15.1 i 15.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził także ocenę badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*), przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Badanie	AWARD–2	AWARD–9	AWARD-11	REWIND
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie*	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane	nieznane	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie*	niskie	niskie	niskie

* Badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, zaślepieno jedynie dawkę dulaglutylu.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie, mimo braku zaślepienia badaczy i pacjentów, ze względu na fakt, że brak zaślepienia nie miał wpływu na wyniki. Dodatkowo pacjenci byli zaślepieni co do wiekości dawki dulaglutylu.

Większość przeglądów systematycznych włączonych do analizy Wnioskodawcy otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Przeglądy Tsapas 2020 i Wei 2020 otrzymały ocenę niską. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 2.1.2.3 oraz rozdz. 21 i 22 AKL.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (wg rozdz. 11 AKL):

1. W badaniu REWIND oceniano także wpływ dulaglutylu na redukcję ryzyka wystąpienia MACE pomiędzy predefiniowanymi subpopulacjami, m. in. w zależności od wieku, płci, występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii, wyjściowego poziomu HbA1c (poniżej lub powyżej 7,2%), czy BMI (poniżej lub

powyżej 32 kg/m²). Należy jednak podkreślić, że badanie nie było projektowane, aby wykazać różnice pomiędzy dulaglutydem a placebo w zakresie redukcji ryzyka MACE w obrębie poszczególnych subpopulacji, ale by ocenić czy występują różnice w obrębie tego punktu końcowego pomiędzy danymi subpopulacjami.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniach AWARD-2 liczba zgonów analizowana była w ramach oceny bezpieczeństwa. W trakcie projektowania badania wielkość próby nie była szacowana pod kątem testowania hipotez dotyczących parametrów bezpieczeństwa. W związku z tym, szczególnie dla rzadko występujących zdarzeń (w badaniu odnotowano 2 zgony – oba w grupie GLA), moc testów może być zbyt niska, ażeby wykazać ewentualną statystyczną istotność różnic.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (wg rozdz. 11 i 13 AKL):

1. Do badania REWIND badania włączano pacjentów powyżej 50. roku życia z cukrzycą typu 2 oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Populacja w badaniu obejmowała szerszą grupę pacjentów niż objęta we wniosku. Do badania włączano pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia lekami przeciwwglukemicznymi lub pacjentów stosujących przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy z lub bez insuliny bazalnej. Wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów 49,8% przyjmowało jeden doustny lek przeciwwglukemiczny, a 39,3% przyjmowało dwa doustne leki przeciwwglukemiczne. Insulinę stosowało 24,2% pacjentów [Gerstein 2017]. Kryteria włączenia nie ograniczały pacjentów pod kątem BMI, średnia wartość początkowa tego parametru wśród pacjentów wynosiła 32,3 kg/m², a początkowa wartość poziomu HbA_{1c} (wartość podano jako mediana) u pacjentów w obu grupach wynosiła 7,2%. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 5,4 roku, pozwoliło to na ocenę długoterminowych korzyści ze stosowania dulaglutylu.
2. Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana, co wynika ze wskazania rejestracyjnego obejmującego wszystkich chorych z cukrzycą typu 2. Mimo, iż w odnalezionych badaniach wyników nie oceniono specyficznie w populacji chorych z BMI ≥ 30 kg/m², to można wnioskować, iż populacja docelowa nie odbiega znacząco od populacji chorych włączonych do badań AWARD-2 i AWARD-9 (AWARD-2; średnie BMI = 31,5; AWARD-9 średnie BMI = 32 kg/m²), a uwzględnienie pełnych populacji z badań klinicznych gwarantuje zachowanie losowego rozkładu czynników zakłócających.
3. [REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W analizie nie uwzględniono badań pierwotnych dotyczących skuteczności praktycznej, badania takie zostały wykluczone m.in. ze względu na niewłaściwy komparator, w wyniku czego w analizie wnioskodawcy brak jest oceny skuteczności praktycznej dulaglutylu.
2. W analizie nie przedstawiono zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutylu z dodatkowymi komparatorami, tj. semaglutydem oraz inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna), które powinno być przeprowadzone [REDACTED]. Jedyne dowody naukowe częściowo dotyczące tej kwestii, tj. wyniki metaanalizy Zhu 2020 przedstawione zostały poza analizą główną, w jednym z załączników i nie zostały odpowiednio skomentowane.
3. W analizie uwzględniono badania AWARD-9 i AWARD-11, których jednym z kryteriów wykluczenia było wystąpienie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (szczegóły Tabela 17), w związku z czym nie odpowiadały wnioskowanej populacji.

4. Uwzględnione w analizie badanie AWARD-2 miało szerokie kryteria włączenia i nie wykluczało pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast w AKL brak informacji, potwierdzającej, że pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wzięli udział w badaniu. W związku z tym nie można stwierdzić, czy badanie obejmuje wnioskowaną populację.
5. Należy zwrócić uwagę na niekonsekwencję w AKL wnioskodawcy dotyczącą włączania badań RCT do przeglądu. W ramach dowodów naukowych dotyczących kontroli glikemii włączono badania porównujące dulaglutyd z placebo, które nie odpowiadały wnioskowanej populacji – badania AWARD-9 i AWARD-11. Jednocześnie z przeglądu wykluczono ze względu na niewłaściwą populację badanie SUSTAIN-7 porównujące dulaglutyd z semaglutydem jako terapię dodaną do metforminy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wybrane wyniki badań RCT

Tabela 19. Wyniki skuteczności dla porównania Trulicity vs PLC u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie REWIND)

Badanie		Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
MACE	populacja ogólna	5,4	594/4949 (12,0%)	663/4952 (13,4%)	0,88 (0,78; 0,99), 0,0384	-1,39 (-2,70; -0,07), 0,0383	72,14 NNT (37,07; 1336,28) NNT	0,88 (0,79; 0,99), 0,026
	populacja z CVD w historii	5,4	280/1560 (17,9%)	315/1554 (20,3%)	0,86 (0,72; 1,03), 0,0996	-2,32 (-5,08; 0,44), 0,0993	43,07 NNT (227,67 NNH; 19,68 NNT)	0,87 (0,74; 1,02)
	populacja bez CVD w historii	5,4	277/3093 (8,9%)	317/3128 (10,1%)	0,87 (0,74; 1,03), 0,1140	-1,18 (-2,64; 0,28), 0,1136	84,85 NNT (355,49 NNH; 37,90 NNT)	0,87 (0,74; 1,02)
Udar mózgu		5,4	158/4949 (3,2%)	205/4952 (4,1%)	0,76 (0,62; 0,94), 0,0124	-0,95 (-1,69; -0,21), 0,0124	105,58 NNT (59,27; 482,93) NNT	0,76 (0,62; 0,94), 0,010
Udar mózgu niezakończony zgonem		5,4	135/4949 (2,7%)	175/4952 (3,5%)	0,77 (0,61; 0,96), 0,0216	-0,81 (-1,49; -0,12), 0,0212	124,05 NNT (67,02; 831,79) NNT	0,76 (0,61; 0,95), 0,017
Udar mózgu zakończony zgonem		5,4	26/4949 (0,5%)	33/4952 (0,7%)	0,79 (0,47; 1,32), 0,3630	-0,14 (-0,44; 0,16), 0,3619	709,02 NNT (616,74 NNH; 225,11 NNT)	0,78 (0,47; 1,3), 0,34
Zawał mięśnia sercowego		5,4	223/4949 (4,5%)	231/4952 (4,7%)	0,96 (0,80; 1,16), 0,7056	-0,16 (-0,98; 0,67), 0,7056	629,64 NNT (150,33 NNH; 101,75 NNT)	0,96 (0,79; 1,15), 0,63
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem		5,4	205/4949 (4,1%)	212/4952 (4,3%)	0,97 (0,79; 1,18), 0,7309	-0,14 (-0,93; 0,65), 0,7309	720,21 NNT (153,27 NNH; 107,51 NNT)	0,96 (0,79; 1,16), 0,65
Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem		5,4	26/4949 (0,5%)	20/4952 (0,4%)	1,30 (0,73; 2,34), 0,3755	0,12 (-0,15; -0,39), 0,3741	823,17 NNH (256,82 NNH; 682,97 NNT)	1,29 (0,72; 2,3), 0,40
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych		5,4	317/4949 (6,4%)	346/4952 (7,0%)	0,91 (0,78; 1,07), 0,2470	-0,58 (-1,57; 0,40), 0,2469	171,90 NNT (248,20 NNH; 63,84 NNT)	0,91 (0,78; 1,06), 0,21
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe		5,4	219/4949 (4,4%)	246/4952 (5,0%)	0,89 (0,74; 1,07), 0,2022	-0,54 (-1,38; 0,29), 0,2020	184,31 NNT (343,84 NNH; 72,68 NNT)	0,88 (0,73; 1,06), 0,18
Zgon z dowolnej przyczyny		5,4	536/4949 (10,8%)	592/4952 (12,0%)	0,89 (0,79; 1,01), 0,0784	-1,12 (-2,38; 0,13), 0,0783	88,94 NNT (786,28 NNH; 42,09 NNT)	0,90 (0,80; 1,01), 0,067

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	5,4	213/4949 (4,3%)	226/4952 (4,6%)	0,94 (0,78; 1,14), 0,5299	-0,26 (-1,07; 0,55), 0,5299	384,74 NNT (181,49 NNH; 93,39 NNT)	0,93 (0,77; 1,12), 0,46
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	5,4	88/4949 (1,8%)	77/4952 (1,6%)	1,15 (0,84; 1,56), 0,3860	0,22 (-0,28; 0,73), 0,3857	448,01 NNH (137,45 NNH; 355,75 NNT)	1,14 (0,84; 1,54), 0,41
Złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce)	5,4	910/4949 (18,4%)	1019/4952 (20,6%)	0,87 (0,79; 0,96), 0,0060	-2,19 (-3,75; -0,63), 0,0059	45,66 NNT (26,67; 158,66) NNT	0,87 (0,79; 0,95), 0,002
Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku	5,4	95/4949 (1,9%)	76/4952 (1,5%)	1,26 (0,93; 1,70), 0,1425	0,38 (-0,13; 0,90), 0,1416	259,84 NNH (111,35 NNH; 779,08 NNT)	1,24 (0,92; 1,68), 0,16
Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce	5,4	848/4949 (17,1%)	970/4952 (19,6%)	0,85 (0,77; 0,94), 0,0016	-2,45 (-3,98; -0,93), 0,0016	40,76 NNT (25,14; 107,67) NNT	0,85 (0,77; 0,93), 0,0004

CI — przedział ufności; HR — iloraz ryzyka; N — liczba badanych; n — liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; MACE - wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem; NNH — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT — liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR — iloraz szans; p — wartość p; RD — różnica ryzyka

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego MACE (wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) oraz w zakresie punktów końcowych: udar mózgu, udar mózgu niezakończony zgonem, złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce), złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: MACE w subpopulacji z CVD w historii oraz w subpopulacji bez CVD w historii, udar mózgu zakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku.

Tabela 20. Wybrane wyniki analizy skuteczności badania AWARD-2 – kontrola glikemii

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA MD, (95% CI)
HbA1c - 52 tygodnie					
HbA1c, mmol/mol	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-11,8 (0,7)	-4,92, (-6,56, -3,17)
		GLA	262	-6,9 (0,7)	
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-1,08 (0,06)	-0,45, (-0,60; -0,29)
		GLA	262	-0,63 (0,06)	
HbA1c, mmol/mol	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-8,3 (0,7)	-1,42, (-3,17; 0,22)
		GLA	262	-6,9 (0,7)	
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-0,76 (0,06)	-0,13, (-0,29; 0,02)
		GLA	262	-0,63 (0,06)	
HbA1c - 78 tygodni					
HbA1c, mmol/mol	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-9,8 (0,8)	-3,39, (-5,46; -1,42)
		GLA	262	-6,5 (0,8)	
HbA1c, %	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-0,9, (0,07)	-0,31, (-0,50; -0,13)
		GLA	262	-0,59 (0,07)	
HbA1c, mmol/mol	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-6,8 (0,8)	-0,33, (-2,30; 1,64)
		GLA	262	-6,5 (0,8)	

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (\pm SE)	DUL vs GLA MD, (95% CI)
HbA1c, %	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-0,62 (0,07)	-0,03, (-0,21; 0,15)
		GLA	262	-0,59 (0,07)	
FSG - 52 tygodnie					
FSG, mg/dL	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-27 (3)	5,00 (-3,32; 13,32), p = 0,2393
		GLA	262	-32 (3)	
	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-16 (3)	16,00 (7,67; 24,32), p = 0,0002
		GLA	262	-32 (3)	

DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo; GLA – insulina glargine; HbA1c – hemoglobina glikolowana; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean); MD – średnia różnica; SE – błąd standardowy

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej dulaglutyd w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glargine. Natomiast u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 0,75 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Różnica w zmianie wartości FSG dla okresu obserwacji 52 tyg. nie osiągnęła istotności statystycznej w przypadku dulaglutylu w dawce 1,5 mg/tydz., natomiast w grupie przyjmującej dulaglutyd w dawce 0,75 mg/tydz. zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek wartości FSG niż w grupie przyjmującej insulinę glargine.

Tabela 21. Wybrane wyniki analizy skuteczności badania AWARD-11

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana	Średnia różnica MD, (95% CI)
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-1,52	-0,19, (-0,31, -0,07)
		DUL 3,0 mg	616	-1,71	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-1,52	-0,31 (-0,43, -0,19)
		DUL 4,5 mg	614	-1,83	
FSG, mg/dL	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-43,1	-5,6, (-9,9, -1,3)
		DUL 3,0 mg	616	-48,7	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-43,1	-9,6, (-13,9, -5,3)
		DUL 4,5 mg	614	-52,7	
zmiana masy ciała (kg)	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-3,5	-0,8 (-1,4, -0,2)
		DUL 3,0 mg	616	-4,3	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-3,5	-1,6 (-2,2, -1,0)
		DUL 4,5 mg	614	-5,0	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. fasting serum glucose); MD – średnia różnica (ang. mean difference);

W badaniu AWARD-11 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 3,0 mg/tydz. oraz u pacjentów u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 4,5 mg/tydz. dla okresu obserwacji 52 tyg. odnotowano statystycznie istotny większy spadek wartości HbA1c, FSG oraz spadek masy ciała w grupie przyjmującej dulaglutyd w dawce 3,0 mg/tydz lub w dawce 4,5 mg/tydz w porównaniu do pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz.

Wyniki wybranych opracowań wtórnych

Wyniki metaanalizy Zhu 2020 (wg rodz. 18.9 AKL Wnioskodawcy)

Inhibitory DPP-4 nie wykazały wpływu: na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MACE, zawału mięśnia sercowego, udaru, niewydolność serca oraz niestabilną dusznicę bolesną w porównaniu do komparatorów i placebo.

Agonisty GLP-1 wykazały zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,88; 95% CI = [0,84; 0,92]), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 0,87; 95% CI = [0,81; 0,94]), zawału mięśnia sercowego (RR = 0,92; 95% CI = [0,86; 0,99]), udaru (RR = 0,84; 95% CI = [0,77; 0,93]), niewydolności serca (RR = 0,90; 95% CI = [0,83; 0,99]) i migotania przedsionków (RR = 0,85; 0,73–0,99) w porównaniu do komparatorów i placebo.

Wyniki metaanalizy wykazały, że dulaglutyd zmniejsza ryzyko udaru (RR = 0,78; 95% CI = [0,64; 0,96]) w porównaniu do komparatorów. Albiglutyd wykazał zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,81; 95% CI = [0,68; 0,96]), zawału mięśnia sercowego (RR = 0,77; 95% CI = [0,64; 0,92]) oraz niewydolności serca (RR = 0,71; 95% CI = [0,55; 0,93]) w porównaniu do komparatorów. Liraglutyd wykazał zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,86; 95% CI = [0,77; 0,96]). Semaglutyd wykazał zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,76; 95% CI = [0,62; 0,92]).

Inhibitory SGLT-2 wykazały zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,87; 95% CI = [0,82; 0,93]), zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (RR = 0,82; 95% CI = [0,75; 0,90]), zawału mięśnia sercowego (RR = 0,86; 95% CI = [0,78; 0,94]) i niewydolności serca (RR = 0,68; 95% CI = [0,63; 0,73]) w porównaniu do komparatorów i placebo.

Kanagliflozyna wykazała zmniejszenie ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR = 0,84; 95% CI = [0,75; 0,93]), zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (RR = 0,82; 95% CI = [0,71; 0,96]) i niewydolności serca (RR = 0,65; 95% CI = [0,54; 0,78]). Dapagliflozyna wykazała zmniejszenie ryzyka niewydolności serca (RR = 0,70; 95% CI = [0,60; 0,82]). Empagliflozyna wykazała zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,85; 95% CI = [0,77; 0,94]), zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (RR = 0,62; 95% CI = [0,50; 0,78]) i niewydolności serca (RR = 0,64; 95% CI = [0,53; 0,77]).

Pochodne sulfonilomocznika nie wykazały wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Glipizyd wykazał zwiększenie ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia (RR = 1,87; 95% CI = [1,01; 3,45]), a glimepiryd wykazał zwiększenie ryzyka udaru mózgu (RR = 2,01; 95% CI = [1,02; 3,98]).

Rozyglitazon wykazał zwiększenie ryzyka zawału mięśnia sercowego ($RR = 1,28$; 95% $CI = [1,02; 1,62]$) i niewydolności serca ($RR = 1,72$, 95% $CI = [1,31; 2,27]$) w porównaniu do komparatorów. Jak również zwiększenie ryzyka niewydolności serca w porównaniu do placebo ($RR = 2,50$, 95% $CI = [1,42; 4,41]$).

Pioglitazon wykazał zmniejszenie ryzyka MACE ($RR = 0,84$; 95% $CI = [0,74; 0,96]$), zawału mięśnia sercowego ($RR = 0,80$; 95% $CI = [0,67; 0,95]$) i udaru mózgu ($RR = 0,79$; 95% $CI = [0,65; 0,95]$), ale zwiększał ryzyko wystąpienia niewydolności serca ($RR = 1,40$; 95% $CI = [1,16; 1,69]$) w porównaniu do komparatorów i placebo.

Metformina, akarboza, nateglinid, bromokryptyna oraz insulina nie wykazały wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Tabela 22. Wybrane wyniki metaanalizy Zhu 2020

Punkt końcowy	RR (95% CI)										
	Agoniści receptora GLP-1 *		Dulaglutyd	Semaglutyd	Inhibitory SGLT-2		Kanagliflozyna	Dapagliflozyna	Empagliflozyna	Insulina	
	vs dowolny komparator	vs placebo	vs dowolny komparator	vs dowolny komparator	vs dowolny komparator	vs placebo	vs dowolny komparator	vs dowolny komparator	vs dowolny komparator	vs dowolny komparator	placebo/dieta
MACE	0,88 (0,84; 0,92)	0,88 (0,83; 0,92)	0,82 (0,60; 1,10)	0,76 (0,62; 0,92)	0,87 (0,82; 0,93)	0,87 (0,82; 0,93)	0,84 (0,75; 0,93)	0,92 (0,83; 1,01)	0,85 (0,77; 0,94)	1,02 (0,94–1,11)	0,95 (0,77; 1,18)
Zgon z powodu CVD	0,87 (0,81; 0,94)	0,87 (0,81; 0,94)	0,81 (0,44; 1,49)	0,72 (0,37; 1,41)	0,82 (0,75; 0,90)	0,83 (0,76; 0,90)	0,82 (0,71; 0,96)	0,89 (0,77; 1,02)	0,62 (0,50; 0,78)	1,00 (0,90–1,10)	1,27 (0,62; 2,62)
MI	0,92 (0,86; 0,99)	0,92 (0,86; 0,99)	0,66 (0,25; 1,71)	0,93 (0,70; 1,23)	0,86 (0,78; 0,94)	0,88 (0,80; 0,96)	0,86 (0,73; 1,02)	0,77 (0,51; 1,16)	0,84 (0,68; 1,04)	0,97 (0,85–1,10)	0,86 (0,57; 1,31)
Udar mózgu	0,84 (0,77; 0,93)	0,84 (0,76; 0,92)	0,78 (0,64; 0,96)	0,67 (0,45; 1,00)	0,96 (0,85; 1,08)	0,96 (0,85; 1,07)	0,86 (0,71; 1,03)	1,01 (0,85; 1,20)	1,11 (0,86; 1,43)	1,02 (0,88–1,17)	0,78 (0,39; 1,55)
HF	0,90 (0,83; 0,99)	0,90 (0,83; 0,99)	0,82 (0,58; 1,16)	1,03 (0,76; 1,41)	0,68 (0,63; 0,73)	0,68 (0,63; 0,73)	0,65 (0,54; 0,78)	0,70 (0,60; 0,82)	0,64 (0,53; 0,77)	0,82 (0,62–1,08)	bd
UA	1,06 (0,93; 1,21)	1,06 (0,93; 1,21)	0,73 (0,20; 2,63)	1,00 (0,56; 1,80)	0,95 (0,72; 1,25)	0,95 (0,72; 1,25)	0,66 (0,17; 2,50)	0,87 (0,47; 1,59)	0,96 (0,78; 1,18)	bd	bd
Migotanie przedsionków	0,85 (0,73; 0,99)	0,84 (0,72; 0,98)	0,61 (0,18; 2,07)	0,86 (0,59; 1,25)	0,72 (0,36; 1,46)	0,72 (0,36; 1,46)	1,18 (0,34; 4,11)	0,55 (0,17; 1,79)	0,60 (0,17; 2,09)	bd	bd

* badania włączone do metaanalizy obejmowały następujących agonistów receptora GLP-1: Albiglutyd, Dulaglutyd, Eksenatyd, Liraglutyd, Liksysenatyd, Semaglutyd

CVD – choroba układu sercowo naczyniowego (ang. cardiovascular disease); HF – niewydolność serca (ang. heart failure); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); UA – niestabilna dusznica bolesna (ang. unstable angina).

Wyniki metaanalizy Zhu 2020 wykazały statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu względem pozostałych komparatorów w zakresie częstości występowania udaru mózgu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych: MACE, zgon z powodu CVD, MI, HF, UA, migotanie przedsionków

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej, uznając że nie spełniają kryterium włączenia do przeglądu systematycznego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-2 – hipoglikemia (wg AWA OT.4350.11.2017)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Liczba pacjentów, n (%)			Epizody hipoglikemii, n			Liczba zdarzeń /pacjentorok (SD)		
		DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	p
Hipoglikemia całkowita	52 tyg.	151 (55,3)	181 (69,1)	<0,05	1291	1910	-	5,18 (9,08)	7,86 (10,76)	<0,05
	78 tyg.	160 (58,6)	187 (71,4)	<0,05	1522	2423	-	4,31 (7,65)	6,92 (9,50)	≤0,001
Hipoglikemia udokumentowana objawowa	52 tyg.	103 (37,7)	123 (46,9)	<0,05	515	789	-	2,03 (4,16)	3,34 (5,91)	<0,05
	78 tyg.	110 (40,3)	134 (51,1)	<0,05	607	1033	-	1,67 (3,58)	3,03 (5,63)	<0,05
Hipoglikemia bezobjawowa	52 tyg.	113 (41,4)	136 (51,9)	<0,05	757	1093	-	3,08 (6,97)	4,41 (8,72)	bd
	78 tyg.	121 (44,3)	142 (54,2)	<0,05	884	1358	-	2,56 (5,90)	3,80 (7,24)	<0,05
Hipoglikemia nocna	52 tyg.	64 (23,4)	98 (37,4)	≤0,001	185	519	-	0,90 (3,13)	2,07 (4,67)	≤0,001
	78 tyg.	70 (25,6)	104 (39,7)	≤0,001	215	635	-	0,77 (2,97)	1,81 (4,12)	≤0,001
Hipoglikemia dzienna	52 tyg.	139 (50,9)	167 (63,7)	<0,05	1104	1386	-	4,27 (8,08)	5,76 (9,12)	<0,05
	78 tyg.	147 (53,8)	176 (67,2)	<0,05	1303	1783	-	3,53 (6,60)	5,10 (7,98)	<0,05
Hipoglikemia ciężka	52 tyg.	1 (0,4)	2 (0,8)	bd	1	2	-	0,00 (0,06)	0,01 (0,09)	bd
	78 tyg.	2 (0,7)	2 (0,8)	bd	2	2	-	0,01 (0,06)	0,01 (0,06)	bd

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów oraz statystycznie istotną mniejszą liczbę zdarzeń/pacjentorok dla punktów końcowych: hipoglikemia całkowita, hipoglikemia udokumentowana objawowa, hipoglikemia bezobjawowa (różnica nieistotna statystycznie w przypadku liczba zdarzeń/pacjentorok dla 52-tyg. okresu obserwacji), hipoglikemia nocna, hipoglikemia dzienna.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie hipoglikemii ciężkiej (odnotowano pojedyncze przypadki w obu grupach pacjentów).

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania AWARD-2 (wg AWA OT.4350.11.2017)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	DUL 1,5 mg (N=273)	GLA (N=262)	OR (95%CI) *	p**
Zgony, n (%)	52 tyg.	0 (0)	2 (0,8)	0,19 (0,01; 3,99)	ns
	78 tyg.	0 (0)	2 (0,8)	0,19 (0,01; 3,99)	ns
Ciężkie zdarzenia niepożądane	52 tyg.	24 (8,8)	28 (10,7)	0,81 (0,45; 1,43)	ns
	78 tyg.	32 (11,7)	32 (12,2)	0,95 (0,57; 1,61)	ns
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs, n (%)	52 tyg.	189 (69,2)	175 (66,8)	1,12 (0,78; 1,61)	ns
	78 tyg.	201 (73,6)	192 (73,3)	1,02 (0,69; 1,49)	ns
Przerwanie leczenia z powodu AEs	52 tyg.	8 (2,9)	4 (1,5)	1,95 (0,58; 6,55)	ns
	78 tyg.	9 (3,3)	5 (1,9)	1,75 (0,59; 5,09)	ns

TEAEs – (ang. treatment emergent adverse events) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; AEs – (ang. adverse events) zdarzenia niepożądane

* wartość oszacowana przez autorów AKL wnioskodawcy (brak w publikacji źródłowej);

** w badaniu AWARD-2 wartości p dla porównania bezpieczeństwa DUL vs GLA były podawane jedynie w przypadku, gdy $p \leq 0,05$ i zdarzenia odnotowano w obu grupach

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. zarówno w 52-tyg. okresie obserwacji, jak i w 78 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano przypadków zgonów. U pacjentów przyjmujących insulinę glargine w 52 tyg. okresie obserwacji odnotowano 2 zgony (0,8%), odsetek ten nie uległ zmianie w 78 tyg. okresie obserwacji. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W 78-tyg. okresie obserwacji blisko 75% pacjentów w każdej z grup doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 12% pacjentów, jednakże przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczyło tylko 2-3% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania REWIND

Badanie	Okres obserwacji, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Przerwanie leczenia	5,4	2092/4949 (42,3%)	2171/4952 (43,8%)	0,94 (0,87; 1,02), 0,1148	-1,57 (-3,52; 0,38), 0,1147	63,71 NNT (262,65 NNH; 28,41 NNT)
Ostre zapalenie trzustki	5,4	23/4949 (0,5%)	13/4952 (0,3%)	1,77 (0,90; 3,51), 0,0991	0,20 (-0,03; 0,44), 0,0946	494,51 NNH (227,62 NNH; 2866,50 NNT)
Rak dowolnego typu	5,4	351/4949 (7,1%)	348/4952 (7,0%)	1,01 (0,87; 1,18), 0,8997	0,06 (-0,94; 1,07), 0,8997	1541,35 NNH (93,11 NNH; 105,90 NNT)
Rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C	5,4	1/4949 (0,0%)	0/4952 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,72), 0,5008	0,02 (-0,04; 0,08), 0,4793	4949,00 NNH (1312,55 NNH; 2795,21 NNT)
Rak tarczycy	5,4	7/4949 (0,1%)	3/4952 (0,1%)	2,34 (0,60; 9,04), 0,2189	0,08 (-0,04; 0,21), 0,2053	1236,69 NNH (485,43 NNH; 2258,28 NNT)
Rak trzustki	5,4	19/4949 (0,4%)	12/4952 (0,2%)	1,59 (0,77; 3,27), 0,2113	0,14 (-0,08; 0,36), 0,2073	706,27 NNH (276,49 NNH; 1273,87 NNT)
Poważne zaburzenia czynności wątroby	5,4	25/4949 (0,5%)	40/4952 (0,8%)	0,62 (0,38; 1,03), 0,0647	-0,30 (-0,62; 0,02), 0,0622	330,47 NNT (6463,58 NNH; 161,11 NNT)
Poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych	5,4	84/4949 (1,7%)	93/4952 (1,9%)	0,90 (0,67; 1,21), 0,4976	-0,18 (-0,70; 0,34), 0,4974	553,35 NNT (293,02 NNH; 142,31 NNT)
Reakcje immunologiczne	5,4	8/4949 (0,2%)	20/4952 (0,4%)	0,40 (0,18; 0,91), 0,0284	-0,24 (-0,45; -0,03), 0,0232	412,83 NNT (221,56; 3020,66) NNT
Poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe	5,4	120/4949 (2,4%)	117/4952 (2,4%)	1,03 (0,79; 1,33), 0,8399	0,06 (-0,54; 0,66), 0,8399	1611,59 NNH (150,55 NNH; 185,14 NNT)
Częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego	5,4	216/4949 (4,4%)	192/4952 (3,9%)	1,13 (0,93; 1,38), 0,2228	0,49 (-0,30; 1,27), 0,2226	205,21 NNH (78,72 NNH; 338,15 NNT)
Ciężka hipoglukemia	5,4	64/4949 (1,3%)	74/4952 (1,5%)	0,86 (0,62; 1,21), 0,3937	-0,20 (-0,66; 0,26), 0,3933	497,13 NNT (383,63 NNH; 150,84 NNT)

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie częstości występowania reakcji immunologicznych. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: przerwanie leczenia, ostre zapalenie trzustki, rak dowolnego typu, rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C, rak tarczycy, rak trzustki, poważne zaburzenia czynności wątroby, poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych, poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe, częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego, ciężka hipoglikemia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Evans 2021

W publikacji przedstawiono porównanie pośrednie wyników badań SUSTAIN 6 and REWIND w zakresie częstości występowania jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Porównanie pośrednie przeprowadzono po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. Matching-adjusted indirect comparison, MAIC). Analiza MAIC wykazała w przypadku semaglutylu s.c. statystycznie istotną redukcję częstości występowania MACE w porównaniu do placebo (HR=0,65, 95%CI: 0,48; 0,87), natomiast różnica względem dulaglutylu nie osiągnęła istotności statystycznej (HR=0,74, 95%CI: 0,54; 1,01),

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

ChPL

Wg ChPL Trulicity do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych należały objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunka. Na ogół działania te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie oraz przemijający charakter.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często, tj. $\geq 1/10$, należą: hipoglikemia (w przypadku stosowania w skojarzeniu z insuliną, glimepirydem, metforminą lub metforminą i glimepirydem), nudności, biegunka, wymioty, bóle brzucha.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

- Ocena układu sercowo-naczyniowego

Metaanaliza badań fazy II i III

W metaanalizie badań rejestracyjnych fazy II i III wykazano, że ogółem u 51 pacjentów (dulaglutyd: 26 [N = 3885]; wszystkie komparatory: 25 [N = 2125]) wystąpił co najmniej jeden incydent sercowonaczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, udar mózgu bez skutku śmiertelnego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej). Wykazano brak wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem dulaglutylu w porównaniu z leczeniem stosowanym w grupach kontrolnych (HR: 0,57; CI: [0,30, 1,10]).

Badanie oceniające wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Długoterminowe badanie oceniające wpływ na układ sercowo-naczyniowy podczas stosowania produktu leczniczego Trulicity było badaniem klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Pacjentów z cukrzycą typu 2 losowo przydzielono do grupy otrzymującej Trulicity w dawce 1,5 mg (4949) lub placebo (4952). W obu grupach stosowano także leczenie standardowe cukrzycy typu 2 (dawki 0,75 mg nie podawano w tym badaniu). Mediana czasu obserwacji w ramach badania wynosiła 5,4 roku.

Średni wiek pacjentów wynosił 66,2 roku. Średnie BMI było równe 32,3 kg/m², a 46,3% badanych było kobietami. W badaniu wzięło udział 3114 (31,5%) pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego. Mediana wyjściowej wartości HbA1c wynosiła 7,2%. (...)

Głównym kryterium oceny końcowej był czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem. Produkt leczniczy Trulicity wykazywał nadrzędność pod względem zapobiegania MACE w porównaniu z placebo. Każdy element składowy MACE przyczyniał się do spadku częstości występowania MACE.

URPL

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

EMA / EudraVigilance

Informacje z AKL Wnioskodawcy (rozdz. 19 Aneks 6):

Zgodnie z danymi z dnia 12 czerwca 2021 roku odnotowano ogółem 9145 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Trulicity. 40,3% zdarzeń wystąpiło u pacjentów w wieku 18–64 lata, 26,0% u pacjentów w przedziale wiekowym 65–85 lat, 1,1% u pacjentów powyżej 85 roku życia. Dla pozostałych pacjentów nie określono wieku.

Zgłaszane zdarzenia dotyczyły zaburzeń krwi i układu limfatycznego, zaburzeń pracy serca, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń wątroby, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, infekcji i zakażeń, zranień, zatruc i powikłań proceduralnych, zaburzeń słuchu i błędnika, zaburzeń wzroku, nieprawidłowych wyników badań, zaburzeń endokrynologicznych, zaburzeń układu odpornościowego, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń naczyń krwionośnych.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy jako główny komparator wskazano ogólnie insulinę bazową, do której zalicza się insuliny izofanowe (NPH) i insuliny długodziałające (LAA). Wyniki skuteczności dla porównania z głównym komparatorem przedstawiono w oparciu o wyniki badania RCT AWARD-2 dla porównania dulaglutytu z insuliną glargine należącą do LAA, ze względu na brak badań pierwotnych porównujących dulaglutyd z innymi insulinami bazowymi, w tym z insuliną NPH. Wyniki badania AWARD-2 wskazują na większą skuteczność dulaglutytu w porównaniu do insuliny glargine w zakresie spadku wartości HbA1c, należy jednak zwrócić uwagę że badanie to nie dotyczy wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Kryteria włączenia do badania nie wykluczały co prawda takich pacjentów, natomiast w analizie wnioskodawcy brak informacji, aby pacjenci z tej subpopulacji ostatecznie znaleźli się w badaniu.

Uwzględnione w analizie wnioskodawcy badanie RCT dedykowane pacjentom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, tj. badanie REWIND, wykazało wyższość dulaglutytu nad placebo w zakresie wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) takiego jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem.

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań porównujących dulaglutyd z aktywnymi komparatorami, w tym komparatorami potraktowanymi przez wnioskodawcę jako dodatkowe, tj. semaglutydem i inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna), ograniczając wyszukiwanie jedynie do badań określających wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Według wnioskodawcy [redacted] w analizie brak także zestawienia wyników z badań dotyczących dulaglutytu i z badań dotyczących pozostałych aktywnych komparatorów.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono jakichkolwiek dowodów dotyczących skuteczności praktycznej dulaglutytu, co stanowi znaczne ograniczenie analizy.

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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena *kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutylu (Trulicity) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-efektywności.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję stosowaną razem z leczeniem standardowym porównano z leczeniem standardowym (placebo).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie założono dożywotni, 40-letni horyzont czasowy. W analizie przyjęto 5-letni czas trwania leczenia dulaglutylidem, następnie po zmianie leczenia u wszystkich pacjentów założono intensyfikację leczenia obejmującą podawanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich internetowy model *IMS CORE Diabetes Model*, wykorzystujący modele Markowa i symulacje Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi (ang. tracker variables).

IMS CORE Diabetes Model składa się z submodeli mających za zadanie symulację powikłań występujących w cukrzycy, w modelu uwzględniono: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, udary, nefropatia, zespół stopy cukrzycowej i amputacje, hipoglikemia, kwasica ketonowa i mleczanowa, choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych, retinopatia, obrzęk plamki żółtej, zaćma, neuropatia, depresja, obrzęki oraz umieralność z przyczyn niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy. Cykl w większości submodeli trwa 1 rok.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z bezpośrednimi kosztami leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w ramach których uwzględniono koszty ocenianej technologii (stosowanej w dawce 1,5 mg), leczenia standardowego, koszty powikłań oraz koszty innego postępowania medycznego w leczeniu cukrzycy tj. między innymi: leczenia towarzyszącego w prewencji pierwotnej i wtórnej, diagnostyki.

W modelu parametry dot. charakterystyki populacji oraz dane o skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych technologii zaczerpnięto z randomizowanego badania klinicznego REWIND.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdz. 2.1 AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 2.2-2.6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną dulaglutylidu oparto o wyniki randomizowanego badania klinicznego REWIND, którego celem była ocena czy DUL jako leczenie uzupełniające (ang. add-on) prowadzi do ograniczenia występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz innych poważnych zdarzeń niepożądanych u osób z cukrzycą typu 2 względem placebo (szczegóły: 4.2 AKL). Mediana czasu obserwacji wynosiła 5,4 roku. W modelu uwzględniono pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe, działania niepożądane, parametry fizjologiczne oraz charakterystykę populacji. Dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki porównania skuteczności dulaglutylidu i placebo w populacji chorych z badania REWIND (na podstawie tabeli 8, AE Wnioskodawcy)

Parametr	Średnia (SE)										Źródło
	Rok 1		Rok 2		Rok 3		Rok 4		Rok 5		
	DUL	PLC	DUL	PLC	DUL	PLC	DUL	PLC	DUL	PLC	
Wzrost	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Waga	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
CIŚNIENIE KRWI (SBP)	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
CIŚNIENIE KRWI (DBP)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
WZROST	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
WAGA	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
CIŚNIENIE KRWI (SBP)	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
CIŚNIENIE KRWI (DBP)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
WZROST	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
WAGA	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
CIŚNIENIE KRWI (SBP)	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
CIŚNIENIE KRWI (DBP)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
WZROST	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
WAGA	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
CIŚNIENIE KRWI (SBP)	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
CIŚNIENIE KRWI (DBP)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); DBP – ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. diastolic blood pressure); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); HbA1c – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (ang. high density lipoprotein); LDL – lipoproteiny niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein); SBP – ciśnienie skurczowe krwi (ang. systolic blood pressure); TC – cholesterol całkowity; WHR – stosunek obwodu talii do obwodu bioder (ang. waist to hip ratio).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich (AE wnioskodawcy, rozdz. 2.5):

- koszty dulaglutylidu (dawka: 1,5 mg/tydzień),
- koszty leków stosowanych w ramach leczenia standardowego,
- koszty powikłań,
- koszty innego postępowania medycznego

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Trulicity będzie refundowany w istniejącej grupie limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Koszty preparatu Trulicity

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Trulicity, roztwór do wstrzykiwania, 1,5 mg, 2 wstrzyknięcia po 0,5 ml							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 28. Koszty roczne leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i lancetów do oznaczania stężenia glukozy we krwi przypadające na jednego pacjenta uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy) (na podstawie AE wnioskodawcy, rozdz. 2.5.1)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]	Źródło	
Leki przeciwcukrzycowe				
			Założenie i dane Wnioskodawcy	
Metformina 2000 mg	133,98	240,60	Koszty przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. na dzień 1 maja 2021 r. Średnia ważona udziałem poszczególnych opakowań oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2020 r.	
Pochodne sulfonylomocznika*	58,67	157,63		
Insulina bazalna**	1042,96	1751,06		
Sitagliptyna	0,00	1813,21	Na podstawie danych z apteki internetowej http://diabetyk24.pl/ . W przypadku więcej niż 1 preparatu nierefundowanego przyjęto średnią arytmetyczną.	
Igły, paski oraz lancety				
Paski	Dulaglutyd, 9,8/tydzień	313,97	393,30	Zużycie pasków przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 roku. Koszt przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia 21 kwietnia 2021 r. na 1 maja 2021 r. jako średnią ważoną udziałem poszczególnych opakowań oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2020 r.
	Insulina, 35/tydzień	1121,30	1404,65	
Lancety	Dulaglutyd, 9,8/tydzień	0,00	158,71	Zużycie pasków przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 roku. Koszt oszacowano na podstawie danych z apteki internetowej http://diabetyk24.pl/ . Dla terapii insuliną przyjęto 3 podania.
	Insulina, 35/tydzień	0,00	566,83	
Igły	Dulaglutyd***	0,00	0,00	
	Insulina, 21/tydzień	0,00	644,29	

* Średni ważony koszt za Glimepiridum, Gliclazidum oraz Glipizidum.

** Średni koszt za insulinę Glargine oraz Degludec.

*** Wstrzykiwacz półautomatyczny, nie wymaga stosowania igły.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa płatnika publicznego)

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Trulicity w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce leczenia standardowego [redacted]

CEA

Wnioskodawca w ramach AE przedstawił dodatkowo analizę efektywności kosztów. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3 AE wnioskodawcy.

Z perspektywy płatnika publicznego wyznaczony koszt dodatkowego roku życia wyniósł [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad refundowaną technologią alternatywną w populacji wnioskowanej⁶. W ramach AKL przedstawiono badanie randomizowane dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem tj. insuliną glargine po niepowodzeniu stosowania dwóch OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wskazano natomiast czy populacja ta obejmowała pacjentów z populacji, której dotyczy wniosek refundacyjny, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W związku z powyższym wyznaczono koszt stosowania najtańszej obecnie refundowanej technologii opcjonalnej tj. leków z grupy insulin. Biorąc pod uwagę, że zawartość opakowania dulaglutynu wystarcza na 14 dni terapii (2 wstrzyknięcia, każde co 7 dni) oszacowano, że 14-dniowy koszt stosowania insuliny wynosi z perspektywy NFZ 34,30 zł w wariacie bez uwzględnienia kosztów kontroli glukozy oraz 65,25 zł w wariacie z uwzględnieniem kosztów kontroli glukozy⁷.

⁵ 155 514 zł/QALY

⁶ Wskazanie wnioskowane: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

⁷ Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

Koszt NFZ najtańszych insulin tj. Insulinum isophanum oraz Insulinum humanum wynosi ok. 2,45 zł za DDD (Koszt netto: 2,11 zł); Koszty podania tj. igły z perspektywy NFZ wynoszą 0 zł. Dodatkowy koszt pasków przy terapii insuliną wynosi z perspektywy NFZ 2,21 zł/dziennie. Założona liczba testów na dzień wynosi 1,4 paska na dzień dla dulaglutynu oraz 5 pasków na dzień dla insuliny.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. [REDACTED] (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.6.1).

Analiza jednokierunkowa

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną, wyniki PSA w perspektywie płatnika publicznego zostały przedstawione na wykresach poniżej. [REDACTED]



Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [REDACTED]



Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Interwencja obejmuje wyłącznie dulaglutyd o dawce 1,5 mg/tydz. natomiast wniosek dotyczy dawek 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg oraz 4,5 mg. Wnioskodawca [redacted] inne dawkowanie nie wpłynie na koszty technologii wnioskowanej, stosowanie innych dawek może wpłynąć natomiast na odnoszoną korzyść kliniczną.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W opinii analityków Agencji komparatorami, które należałoby uwzględnić są leki z grupy inhibitorów SGLT-2. Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego ma miejsce w obrębie populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z tym analizy wnioskodawcy powinny koncentrować się na tej populacji pacjentów i obejmować wszystkie dostępne refundowane komparatory (szczegóły: rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (40-letni). Należy zaznaczyć, że w analizie założono 5-letni czas trwania leczenia dulaglutydem, następnie po zmianie leczenia u wszystkich pacjentów przyjęto intensyfikację leczenia obejmującą podawanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednak nie odnaleziono badań spełniających kryteriów włączenia. [redacted]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną [redacted]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 4)

[redacted]

[redacted]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. [redacted]

Dodatkowe ograniczenia

1. W analizie uwzględniono stosowanie dulaglutylu w dawce wyłącznie 1,5 mg raz w tygodniu, wnioski refundacyjne obejmują natomiast prezentacje leku o dawce 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg oraz 4,5 mg. Ponadto, stosowanie innych dawek niż 1,5 mg/tydz. jest zgodne z zapisami ChPL Trulicity: *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. W celu dodatkowej kontroli glikemii: dawkę 1,5 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach do 3 mg raz w tygodniu; dawkę 3 mg można zwiększyć po co najmniej 4 tygodniach do 4,5 mg raz w tygodniu. Maksymalna dawka wynosi 4,5 mg raz w tygodniu.*

W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) pioglitazonem, metforminą i (lub) pioglitazon można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego Trulicity do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), metforminą i (lub) inhibitorem SGLT2 można nadal podawać w tej samej dawce. W przypadku dodania produktu leczniczego do aktualnie stosowanego schematu leczenia pochodną sulfonylomocznika lub insuliną, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

zatem inne dawkowanie nie wpłynie na koszty technologii wnioskowanej, stosowanie innych dawek może wpłynąć natomiast na odnoszoną korzyść kliniczną. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania AWARD-11 wykazano wyższą skuteczność wyższych dawek dulaglutylu (3,0 mg i 4,5 mg) względem dawki 1,5 mg, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

2. Komparatorami, które należałoby uwzględnić są leki z grupy inhibitorów SGLT-2. Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego ma miejsce w obrębie populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z tym analizy wnioskodawcy powinny koncentrować się na tej populacji pacjentów i obejmować wszystkie dostępne refundowane komparatory (szczegóły: rozdział 3.6).
3. W analizie AE Wnioskodawcy jako koszty insuliny przyjęto koszty insuliny bazalnych (na podstawie badania klinicznego dla REWIND wybrano glargine oraz degludec) – oszacowany średni ważony koszt NFZ wyniósł 2,86 zł/DDD. Natomiast w analizie BIA Wnioskodawcy założono, że może być stosowany dowolny typ refundowanej insuliny bazowej (Insulinum isophanum, humanum, glarginum, degludecum) – oszacowany średni ważony koszt NFZ to 2,63 zł za DDD. Z uwagi na niewielką różnicę w kosztach tj. około 8% uznano, że przyjęte założenie nie stanowi istotnego ograniczenia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna i zewnętrzna

Model zweryfikowano poprzez walidację zewnętrzną oraz wewnętrzną (szczegóły rozdz. 2.1.1.11 AE Wnioskodawcy): *Od pierwszej publikacji i walidacji CDM przeprowadzonej w 2004 r. wprowadzono kilka istotnych aktualizacji modelu w odpowiedzi na zmieniające się zbiory danych i informacje zwrotne zarówno od recenzentów, jak i organów HTA. Aktualna wersja modelu (v9.0) pozwala na włączenie danych na poziomie pacjenta i zawiera zaktualizowane domyślne wartości kliniczne.*

Weryfikację przeprowadzono od razu po stworzeniu modelu. Etapy obejmowały przegląd strukturalny, walidację przewidywań modelu w stosunku do bazowych źródeł danych oraz zewnętrzną walidację możliwości modelu do przewidywania wyników obserwowanych w innych badaniach. Walidacja została wykonana w sposób usystematyzowany i opublikowana w recenzowanym czasopiśmie [Palmera 2004, Palmer 2018, Palmer 2004 b, McEwan 2014].

Walidację [zewnętrzną] potwierdzono poprzez uczestnictwo w The Mount Hood challenges, przygotowanym przez międzynarodową grupę badaczy zajmujących się opracowywaniem modeli symulacyjnych do oceny ekonomicznej zdrowia w cukrzycy.

Nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych dla dulaglutylu 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 2.1.1.11 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. 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 ramach obliczeń dodatkowych oszacowano koszty komparatorów, nieuwzględnionych w analizie Wnioskodawcy tj. flozyn (szczegółowo rozdz. 3.6 niniejszego opracowania) w przeliczeniu na 1 pacjenta w miesięcznym horyzoncie czasowym, bez uwzględniania efektów zdrowotnych. Dodatkowo w celu uzupełnienia informacji przedstawiono cenę produktu leczniczego Ozempic – dostępnego w tej samej grupie limitowej co Trulicity tj. 252,0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1. Należy zaznaczyć, że koszty nie obejmują potencjalnych instrumentów dzielenia ryzyka.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zestawienie miesięcznych (30-dniowych) kosztów Trulicity oraz technologii opcjonalnych.

Produkt leczniczy	Koszt NFZ/mies. [zł]	Źródło
Trulicity, roztw. do wstrz., 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg oraz 4,5 mg		Dawkowanie zgodnie z zapisami ChPL; Koszt w oparciu o dane Wnioskodawcy
Invokana, tabl. powł., 100 mg	129,36	Dawkowanie zgodnie z zapisami ChPL; Ceny w oparciu o Obwieszczenie MZ z 20 sierpnia 2021 r.
Forxiga, tabl. powł., 10 mg	124,74	
Jardiance, tabl. powł., 10 mg	127,89	
Ozempic roztw. do wstrz., 0,25, 0,5 mg oraz 1 mg	270,06	

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Trulicity jako uzupełnienie leczenia standardowego z leczeniem standardowym.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Głównym ograniczeniem analizy jest uwzględnienie wyłącznie dawkowania 1,5 mg/tydzień oraz brak uwzględnienia inhibitorów SGLT-2 jako możliwej technologii alternatywnej.

, zatem inne dawkowanie nie wpłynie na koszty technologii wnioskowanej, stosowanie innych dawek może wpłynąć natomiast na odnoszoną korzyść kliniczną. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania AWARD-11 wykazano wyższą skuteczność wyższych dawek dulaglutylu (3,0 mg i 4,5 mg) względem dawki 1,5 mg, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

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 było oszacowanie skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Trulicity (substancja czynna dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące (≥ 2 OAD) lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD (INS + ≥ 1 OAD), z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 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 poniżej:

- wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn,
- ≥ 60 lat dla kobiet,
- dyslipidemia,
- nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące (≥ 2 OAD) lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD (INS + ≥ 1 OAD), z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym 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 poniżej:

- wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn,
- ≥ 60 lat dla kobiet,
- dyslipidemia,
- nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Kluczowe założenia

[redacted]

Lek jest wydawany świadczeniobiorcy [redacted]

[redacted] Szczegóły dotyczące zasadności poziomu odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej przedstawiono w rozdz 3.1.2.3.

Informacje i komentarz Agencji dotyczący wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza wrażliwości

[redacted]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Szczegółowy opis przyjętych założeń oraz uwzględnionych parametrów został przedstawiony w rozdziale 2 BIA wnioskodawcy.

Populacja

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

⁸ leczenie w postaci skojarzenia dwóch leków doustnych: metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i akarbozy

⁹ liczbę pacjentów korzystających z agonistów GLP-1 (Trulicity + Ozempic) oszacowano na 3 387 osób.

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

¹¹ leczenie w postaci skojarzenia dwóch leków doustnych: metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i akarbozy
¹² leczenie w postaci skojarzenia dwóch leków doustnych: metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i akarbozy

Dawkowanie

Przyjęto, że dulaglutyd jest podawany w dawce 1,5 mg raz w tygodniu a insulina bazalna w dawce 40 IU/dobę.

Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku. [REDACTED] Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3.
- [REDACTED]. Założono również, że może być stosowany dowolny typ refundowanej insuliny bazowej (oszacowano średni ważony koszt insuliny: Insulinum isophanum, humanum, glarginum, degludecum) (...) Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za 2020 r. z uwzględnieniem udziału sprzedaży poszczególnych opakowań w rynku.
- podania leków: zużycie igieł służących do podawania preparatów dostępnych w postaci wstrzyknięć przyjęto na poziomie 3 dziennie.
- kosztów samodzielnego monitorowania stężenia glukozy we krwi (pasków i lancetów).

Wymienione kategorie kosztów stanowią całkowite koszty różnicujące. Pozostałe kategorie kosztów uznano za nieróżnicujące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Udziały w rynku

[REDACTED]	
------------	--

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

* [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Trulicity, spowoduje

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił też koszty leczenia (dobowy i roczny) dla dulaglutylu i insulinoterapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Koszt jednostkowy za DDD oraz roczny dla Trulicity i technologii opcjonalnej (insulinoterapii)

Substancja czynna	DDD	Średni ważony koszt NFZ za DDD, PLN	Średni ważony koszt NFZ i pacjenta za DDD, PLN	Roczny koszt stosowania, perspektywa NFZ	Roczny koszt stosowania, perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Insulina bazalna	40 IU	2,63	3,59	960,61	1 311,25

DDD – średnia dobowa dawka; INS – insulina; PLN – polski złoty; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

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

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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?	?	
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Dostępne dane NFZ za rok 2020 wskazują, że semaglutyd został zrefundowany u zbliżonej liczby pacjentów względem dulaglutynu (4 275 vs 4 318). Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W AKL porównano dulaglutyd z aktywnym komparatorem, tj. insuliną glarginę, ale w populacji pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto włączono badania porównujące dulaglutyd z placebo: Z kolei w AE uwzględniono porównanie jedynie względem placebo, a pominięto pozostałe komparatory.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ dotyczące sprzedaży technologii wnioskowanej (w aktualnie refundowanym wskazaniu, węższym niż wnioskowane), wskazują na to, że udziały w rynku nie uległy stabilizacji (szczegóły rozdz. 3.3). Zatem dane NFZ nie pozwalają na określenie przyszłej sprzedaży produktu leczniczego Trulicity we wnioskowanym wskazaniu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Przyjmując liczbę pacjentów wskazaną w BIA, roczna wielkość dostaw z wniosku refundacyjnego (
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	

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA wnioskodawcy, rozdział 4)

1. *Brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia dulaglutydem w Polsce. Dane dotyczące stosowania przez pacjentów określonych grup leków, opublikowane w raporcie NFZ stanowią wiarygodną podstawę do oszacowań, jednak zawężenie populacji wynikające z zapisów wniosku oraz wskazania refundacyjnego powodują konieczność przyjęcia pewnych założeń opartych, a spowodowanych niedoborem danych epidemiologicznych;*

Komentarz analityka Agencji:

Według oszacowań Konsultanta Wojewódzkiego – prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego i przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Anny Śliwińskiej, liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Trulicity po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 20 tys. – 25 tys. chorych (rozd. 3.3). Należy zauważyć, że oszacowania te są od oszacowań wnioskodawcy. Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z otrzymanymi opiniami obecnie Trulicity jest stosowane przez około 6-8 tys. pacjentów, natomiast według danych NFZ w 2020 roku Trulicity było stosowane przez 4 318 pacjentów.

W AWA Ozempic 2020 prognozowana liczebność populacji stosująca semaglutyd (Ozempic) w scenariuszu nowym wyniosła odpowiednio 6 892 i 9 043 pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji, aczkolwiek w BIA Ozempic założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutydem – 8,3% chorych miesięcznie, stąd ostateczny wynik BIA nie może być porównany z BIA Trulicity, jednakże należy zauważyć, że prognozowana liczebność populacji w BIA Trulicity jest niż w BIA Ozempic, co wynika głównie

2. *Dodatkowym ograniczeniem wynikającym z zastosowania powyższych danych jest konieczność potraktowanie parametrów jako zmiennych niezależnych;*

Komentarz analityka Agencji:

3. Z uwagi na zbliżoną częstość występowania istotnych działań niepożądanych, przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych nie będą w istotny sposób różnicować zdefiniowanych scenariuszy i zostały pominięte w analizie. Pominięcie tych kosztów stanowi konserwatywne założenie analizy, mając na uwadze spodziewaną większą częstość epizodów hipoglikemii w grupie chorych leczonych insuliną;

4. Założono, iż pacjenci będą w pełni przestrzegać zaleceń lekarskich, a także brak zmian lub przerwania terapii w horyzoncie analizy;

5.

Komentarz analityka Agencji:

Należy zauważyć, że świadczeniobiorca dopłaca do 4-tyg. terapii lekiem Ozempic mniej (108,02 zł) niż do 4-tyg. terapii lekiem Trulicity (136,38 zł) – szczegóły rozdz. 3.1.2.3,

Należy zauważyć, że dostępne dane NFZ za rok 2020 wskazują, że semaglutyd został zrefundowany u zbliżonej liczby pacjentów względem dulaglutylu (4 275 vs 4 318), jednakże z uwagi na krótki czas refundacji udziały w rynku dla obu leków nie uległy stabilizacji, stąd na podstawie tych danych trudno jest wyciągać wnioski, można jedynie przyjąć, że . Należy także zwrócić uwagę, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. refundowane są także pozostałe dawki Trulicity (dulaglutyd), tj. 0,75 mg, 3 mg i 4,5 mg. Większa dostępność dulaglutylu prawdopodobnie spowoduje dalsze przejmowanie pacjentów od semaglutylu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

1. W AKL porównano dulaglutyd z aktywnym komparatorem, tj. insuliną glargine, ale w populacji pacjentów bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto włączono badania porównujące dulaglutyd z placebo: Z kolei w AE uwzględniono porównanie jedynie względem placebo, a pominięto pozostałe komparatory.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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.

Wnioskodawca w obliczeniach uwzględnił ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r (Dz. Urz. Min. Zdr. poz 32). Zmiany względem obowiązującego obecnie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 65) są niewielkie, w związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji obliczeń.

6.4. Komentarz Agencji

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

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie leku Trulicity

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3 AWA. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Główne ograniczenia BIA wnioskodawcy dotyczą (szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1):

- [redacted], a oszacowaniami przedstawionymi przez KW prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego i przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Anny Śliwińskiej: eksperci oszacowali, że populacja ta będzie [redacted];

[redacted] W AWA Ozempic 2020 prognozowana liczebność populacji stosująca semaglutyd (Ozempic) w scenariuszu nowym wyniosła odpowiednio 6 892 i 9 043 pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji, aczkolwiek w BIA Ozempic (obejmującym analogiczną populację pacjentów pod względem wskazania) założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutylem – 8,3% chorych miesięcznie,

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, oszacowania populacji docelowej przedstawione w BIA Trulicity

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.09.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Trulicity, dulaglutide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji pozytywnych: Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2016, Ministerstva zdravotništva Slovenske republike (MZ SR) 2016, Haute Autorité de Santé (HAS) 2021, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019, Zorginstituut Nederland (ZN) 2015, PHARMAC 2021, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015.

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na wyższą skuteczność dulaglutylu w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 (SMC 2016), długodziałających analogów insuliny (SMC 2016), w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (CADTH 2016), a także, że jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyl (TLV 2016).

Większość rekomendacji refundacyjnych dotyczy wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmuje stosowanie dulaglutylu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, jedynie IQWiG G-BA (2019) zaleca dulaglutyl także w monoterapii.

Trzy rekomendacje odnoszą się do stosowania dulaglutylu u pacjentów z określonym BMI: AEMPS 2016 (u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m²), HAS 2021 (u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub jeśli zagrożony jest przyrost masy ciała po insulinie) i ZN 2015 (u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m²).

Jedna warunkowa rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutylu od konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyl jest technologią kosztowniejszą. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla Trulicity (dulaglutyd)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC (2016) Szkocja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w leczeniu skojarzonym z innymi preparatami obniżającymi poziom glukozy (w tym insulinami), jeśli przy ich stosowaniu wraz z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym nie osiągnięto zakładanej kontroli glikemii	Rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity jako elementu terapii trójlekowej, jako alternatywa dla innych leków z grupy GLP-1. SMC nie rekomenduje stosowania Trulicity w monoterapii, gdyż wskazanie to nie było przedmiotem oceny. <u>Uzasadnienie:</u> Dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. znacząco redukuje poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 stosowanych dwa razy dziennie oraz w porównaniu do długodziałających analogów insuliny u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo leczenia dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.
CADTH (2016) Kanada	Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w celu poprawy kontroli glikemii	Rekomendacja pozytywna dla wskazań: - Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej z metforminą w celu poprawy kontroli glikemii, pod warunkiem że <u>koszty leczenia dulaglutydem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą</u> - Leczenie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w ramach terapii trójlekowej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w celu poprawy kontroli glikemii, pod warunkiem że <u>koszty leczenia dulaglutydem nie przekroczą kosztów aktualnie refundowanej, najtańszej terapii stosowanej w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem</u> <u>Uzasadnienie:</u> Badania potwierdzają wyższą skuteczność dulaglutylu w redukowaniu poziomu HbA1c w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonilomoczn. Z analiz wyn ka jednak, że dulaglutyd jest technologią kosztowo-nieefektywną.
AWMSG (2016)* Walia	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla wskazań: - Po niepowodzeniu, nietolerancji lub w przypadku przeciwwskazania do standardowej terapii trójlekowej (metformina i dwa inne leki przeciwcukrzycowe), jako alternatywa dla terapii insuliny. - W skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy (wyłączając insulinę), w sytuacjach w których stosowana terapia w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii, zgodnie z aktualnymi wskazówkami NICE. AWMSG nie rekomenduje stosowania Trulicity poza powyższymi wskazaniami.
AEMPS (2016) Hiszpania	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity wyłącznie w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m ² .
MZ SR (2016) Słowacja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna dla stosowania Trulicity w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub metforminą i sulfonilomocznikiem, gdy półroczna terapia tymi lekami w maksymalnych tolerowanych dawkach nie doprowadziła do wyrównania metabolicznego (HbA1c >7%). Terapia Trulicity przestaje być finansowana jeśli w ciągu 6 mies. nie nastąpi spadek wartości HbA1c o co najmniej 0,5% w stosunku do wartości wyjściowej.
HAS (2021) Francja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	Komisja podtrzymała pozytywną rekomendację dla stosowania Trulicity jako elementu terapii dwulekowej lub terapii trójlekowej (z wyjątkiem kombinacji z sulfonilomocznikiem), we wskazaniu z obecnymi następującymi szczególnymi wymaganiami: jeśli odchylenie od celu wynosi > 1% HbA1c, a BMI ≥ 30 kg/m ² lub jeśli zagrożony jest przyrost masy ciała po insulinie lub wystąpienie hipoglikemii i tyko w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (podwójna terapia lub potrójna terapia). <u>Uzasadnienie:</u> Rzeczywista korzyść pozostaje wysoka. Zapewnia postęp w leczeniu cukrzycy typu 2.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG G-BA (2019) Niemcy	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<p>Rekomendacja pozytywna dla wskazań:</p> <p>Dorośli z cukrzycą typu 2; monoterapia dla pacjentów, u których sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii i dla których metformina jest uważana za nieodpowiednią z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań; terapia skojarzona u pacjentów, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy we krwi nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii w tym z insuliną, gdy te razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Terapia skojarzona u pacjentów, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie krótkodziałającą insuliną (z innym lekiem obniżającym stężenie glukozy we krwi lub bez) nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii: możliwe znaczne dodatkowe korzyści, jeśli celem leczenia jest osiągnięcie nie zbliżonej do normy poziomu glukozy we krwi.</p> <p>Wszystkie inne wskazania i cele terapeutyczne: nie udowodniono dodatkowej korzyści.</p>
ZN (2015) Holandia	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<p>Rekomendacja pozytywna dla finansowania Trulicity tylko w przypadku pacjentów z cukrzycą typu drugiego i BMI ≥ 35 kg/m², u których terapia metforminą i pochodną sulfonilomocznika w maksymalnych dawkach jest nieskuteczna i nie pozwala na właściwą kontrolę glikemii, zamiast terapii insuliną.</p>
PHARMAC (2021)	Leczenie pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań sercowych i nerkowych związanych z cukrzycą typu 2	<p>Rekomendacja pozytywna dla pacjentów spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorują na cukrzycę typu 2; • Pacjent jest zaliczany do ludu Māori lub jest jakiegokolwiek pochodzenia etnicznego z Pacyfiku; bądź pacjent ma wcześniej istniejącą chorobę sercowo-naczyniową lub ma równoważne ryzyko; bądź pacjent ma bezwzględne 5-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej wynoszące 15% lub więcej, zgodnie z zatwierdzonym kalkulatorem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; bądź pacjent ma dożywotnie wysokie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej z powodu rozpoznania cukrzycy typu 2 w dzieciństwie lub jako młody dorosły; bądź pacjent ma cukrzycową chorobę nerek; • Docelowe HbA1c (53 mmol/mol lub mniej) nie została osiągnięta mimo regularnego stosowania co najmniej jednego środka obniżającego stężenie glukozy we krwi (np. metforminy, wildagliptyny lub insuliny) przez co najmniej 63 miesiące; • Leczenie nie będzie stosowane w połączeniu z finansowanym [agonistą GLP-1/inhibitorem SGLT-2].
TLV (2015) Szwecja	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii.	<p>Rekomendacja pozytywna dla wskazań: po niepowodzeniu terapii metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i insuliną oraz gdy terapia metforminą i sulfonilomocznikiem jest niewskazana. Lek nie może być stosowany w połączeniu z insuliną bazową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Trulicity jest finansowane we wskazaniach do stosowania całej grupy leków GLP-1. Badania kliniczne dowodzą, że dulaglutyd jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd.</p>

AEMPS – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 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; MZ SR – Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky; SMC – Scottish Medicines Consortium; TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; ZN – Zorginstituut Nederland;

*Wytyczne ponownie ocenione w 2019 roku

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Finlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Luksemburg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wielka Brytania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Trulicity jest finansowany [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 26.07.2021 r., znak PLR.4500.1393.2021.5.JDZ, PLR.4500.1394.2021.5.JDZ, PLR.4500.1395.2021.5.JDZ, PLR.4500.1396.2021.5.JDZ (data wpływu do AOTMiT 26.07.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219161,
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,75 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 05909991219130,
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 3 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697638,
- Trulicity, Dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 4,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze 0,5 ml, kod GTIN: 08594012697645,

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, – dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania względem obecnie refundowanego.

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

- po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m²,
- po niepowodzeniu leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z BMI ≥ 30 kg/m²,
- a także znosi warunek leczenia co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy przy utrzymaniu warunku dotyczącego bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego w populacji pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m²,
- oraz zastępuje warunek określonego poziomu HbA1c $\geq 8\%$ wymogiem niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2.

Porównanie obu wskazań przedstawiono w tabeli poniżej.

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 $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m ² 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, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m ² 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.

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 2021, 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, agonści 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 Trulicity we wnioskowanym wskazaniu wskazał: w części dotyczącej kontroli glikemii: leczenie oparte na insulinoterapii; w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych: placebo (standardowe leczenie cukrzycy). Komparatory dodatkowe (uwzględnione przez Wnioskodawcę tylko w AKL): semaglutyd, inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące dulaglutyd z insuliną glargine (AWARD-2) oraz trzy badania porównujące dulaglutyd z placebo rozumianym jako intensyfikacja insulinoterapii (AWARD-9, AWARD-11, REWIND).

W badaniach AWARD-9 i AWARD-11 jednym z kryteriów wykluczenia było wystąpienie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, w wyniku czego nie odpowiadały wnioskowanej populacji. W związku z tym w analizie weryfikacyjnej odstąpiono od przedstawienia wyników badania AWARD-9, a w przypadku badania AWARD-11 przedstawiono jedynie wnioski dotyczące skuteczności różnych dawek dulaglutylidu.

Badanie AWARD-2 obejmowało populację ogólną pacjentów z cukrzycą typu 2 i nie wykluczało pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast brak jest informacji, czy tacy pacjenci zostali włączeni do badania.

Badanie REWIND obejmowało populację, której dotyczy wnioski, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- 8 przeglądów systematycznych dotyczących wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe: Alhawayn 2020, Giugliano 2019, Kristensen 2019, Nreu 2020, Tsapas 2020, Wei 2020, Zhu 2019, Zhu 2020;
- 14 przeglądów dotyczących kontroli glikemii: Burness 2015, Gurung 2015, Jiang 2021, Karagiannis 2015, Kugler 2018, Levin 2017, Orme 2017, Qie 2020, Singh 2016, Tsapas 2020, Xu 2021, Zaccardi 2015, Zhang 2016, Zhang 2018.

Spośród przeglądów systematycznych przedstawionych w AKL wnioskodawcy, w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się przedstawić wyniki przeglądu Zhu 2020, jako obejmującego największą liczbę badań i przeglądów systematycznych.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych w przeglądzie wnioskodawcy zidentyfikowano 11 badań dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVOT, ang. *cardiovascular outcome trials*) w cukrzycy typu 2 dla agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2. Uznano jednak, że

(AKL s. 153).

Do przeglądu wnioskodawcy nie włączono badań dotyczących skuteczności praktycznej dulaglutylidu, jako badań niespełniających przyjęte kryteria włączenia.

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylidu w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego MACE (wystąpienia po raz pierwszy jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem) oraz w zakresie

punktów końcowych: udar mózgu, udar mózgu niezakończony zgonem, złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce), złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: MACE w subpopulacji z CVD w historii oraz w subpopulacji bez CVD w historii, udar mózgu zakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku.

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie zmiany wartości HbA1c dla okresów obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. – większy spadek wartości HbA1c w grupie przyjmującej dulaglutyd w porównaniu do grupy przyjmującej insulinę glargine. Natomiast u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 0,75 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Różnica w zmianie wartości FSG dla okresu obserwacji 52 tyg. nie osiągnęła istotności statystycznej w przypadku dulaglutylu w dawce 1,5 mg/tydz., natomiast w grupie przyjmującej dulaglutyd w dawce 0,75 mg/tydz. zaobserwowano statystycznie istotny mniejszy spadek wartości FSG niż w grupie przyjmującej insulinę glargine.

W badaniu AWARD-11 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 3,0 mg/tydz. oraz u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 4,5 mg/tydz. dla okresu obserwacji 52 tyg. odnotowano statystycznie istotny większy spadek wartości HbA1c, FSG oraz spadek masy ciała w grupie przyjmującej dulaglutyd w dawce 3,0 mg/tydz lub w dawce 4,5 mg/tydz w porównaniu do pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz.

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono badań porównujących dulaglutyd z aktywnymi komparatorami, w tym komparatorami potraktowanymi przez wnioskodawcę jako dodatkowe, tj. semaglutylem i inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna), ograniczając wyszukiwanie jedynie do badań określających wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Według wnioskodawcy [redacted], w analizie brak także zestawienia wyników z badań dotyczących dulaglutylu i z badań dotyczących pozostałych aktywnych komparatorów.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono jakichkolwiek dowodów dotyczących skuteczności praktycznej dulaglutylu, co stanowi znaczne ograniczenie analizy.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu AWARD-2 u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg w porównaniu do pacjentów przyjmujących insulinę glargine w okresie obserwacji 52 tyg. i 78 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów oraz statystycznie istotną mniejszą liczbę zdarzeń/pacjentorok dla punktów końcowych: hipoglikemia całkowita, hipoglikemia udokumentowana objawowa, hipoglikemia bezobjawowa (różnica nieistotna statystycznie w przypadku liczby zdarzeń/pacjentorok dla 52-tyg. okresu obserwacji), hipoglikemia nocna, hipoglikemia dzienna.

W badaniu REWIND u pacjentów przyjmujących dulaglutyd w dawce 1,5 mg/tydz. w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść dulaglutylu w zakresie częstotliwości występowania reakcji immunologicznych. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie punktów końcowych: przerwanie leczenia, ostre zapalenie trzustki, rak dowolnego typu, rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C, rak tarczycy, rak trzustki, poważne zaburzenia czynności wątroby, poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych, poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe, częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego, ciężka hipoglikemia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

[redacted]

[REDAKTOWANE]

Głównym ograniczeniem analizy jest uwzględnienie wyłącznie dawkowania 1,5 mg/tydzień oraz brak uwzględnienia inhibitorów SGLT-2 jako możliwej technologii alternatywnej.

[REDAKTOWANE], zatem inne dawkowanie nie wpłynie na koszty technologii wnioskowanej, stosowanie innych dawek może wpłynąć natomiast na odnośną korzyść kliniczną. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wynikami badania AWARD-11 wykazano wyższą skuteczność wyższych dawek dulaglutylu (3,0 mg i 4,5 mg) względem dawki 1,5 mg, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDAKTOWANE]

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższość technologii wnioskowanej nad refundowaną technologią alternatywną w populacji wnioskowanej¹⁴. W ramach AKL przedstawiono badanie randomizowane dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem tj. insuliną glargine po niepowodzeniu stosowania dwóch OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, nie wskazano natomiast czy w populacja ta obejmowała pacjentów z populacji, której dotyczy wnioski refundacyjny, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W związku z powyższym wyznaczono koszt stosowania najtańszej obecnie refundowanej technologii opcjonalnej tj. leków z grupy insulin. Biorąc pod uwagę, że zawartość opakowania dulaglutylu wystarcza na 14 dni terapii (2 wstrzyknięcia co 7 dni) oszacowano, że 14-dniowy koszt stosowania insuliny wynosi z perspektywy NFZ 34,3 zł w wariacie bez uwzględnienia kosztów kontroli glukozy oraz 65,25 zł w wariacie z uwzględnieniem kosztów kontroli glukozy¹⁵.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego wynikającego z rozszerzenia populacji docelowej. [REDAKTOWANE]

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie leku Trulicity [REDAKTOWANE]

¹³ 155 514 zł/QALY

¹⁴ Wskazanie wnioskowane: cukrzyca typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

¹⁵ Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

Koszt NFZ najtańszych insulin tj. Insulinum isophanum oraz Insulinum humanum wynosi ok. 2,45 zł za DDD (Koszt netto: 2,11 zł); Koszt podania tj. igły z perspektywy NFZ wynoszą 0 zł.

Dodatkowy koszt pasków przy terapii insuliną wynosi z perspektywy NFZ 2,21 zł/dziennie. Założona liczba testów na dzień wynosi 1,4 paska na dzień dla dulaglutylu oraz 5 pasków na dzień dla insuliny.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Główne ograniczenia BIA wnioskodawcy dotyczą:

- , a oszacowaniami przedstawionymi przez KW prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego i przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Anny Śliwińskiej: eksperci oszacowali, że populacja ta będzie ;

W AWA Ozempic 2020 prognozowana liczebność populacji stosująca semaglutyd (Ozempic) w scenariuszu nowym wyniosła odpowiednio 6 892 i 9 043 pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji, aczkolwiek w BIA Ozempic (obejmującym analogiczną populację pacjentów pod względem wskazania) założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia semaglutylem – 8,3% chorych miesięcznie,

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, oszacowania populacji docelowej przedstawione w BIA Trulicity

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 10 rekomendacji pozytywnych: Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2016, Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) 2016, Haute Autorité de Santé (HAS) 2021, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019, Zorginstituut Nederland (ZN) 2015, PHARMAC 2021, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015.

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na wyższą skuteczność dulaglutylu w porównaniu do innych leków z grupy GLP-1 (SMC 2016), długodziałających analogów insuliny (SMC 2016), w stosunku do sitagliptyny w monoterapii oraz w stosunku do insuliny glargine, przy stosowaniu wraz z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (CADTH 2016) a także, że jest co najmniej tak samo efektywny jak liraglutyd (TLV 2016).

Większość rekomendacji refundacyjnych dotyczy wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmuje stosowanie dulaglutylu w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, jedynie IQWiG (2019) zaleca dulaglutyd także w monoterapii. Trzy rekomendacje odnoszą się do stosowania dulaglutylu u pacjentów z określonym BMI: AEMPS 2016 (u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m²), HAS 2021 (u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub jeśli zagrożony jest przyrost masy ciała po insulinie) i ZN 2015 (u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m²).

Jedna warunkowa rekomendacja CADTH 2016 uzależnia stosowanie dulaglutylu od konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą z uwagi na to, że dulaglutyd jest technologią kosztowo-nieefektywną.

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 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, <u>z BMI w zakresie 30-35 kg/m²</u>, oraz • leczonych uprzednio <u>jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI ≥ 30 kg/m²</u>. <p>przy równoczesnym złagodzeniu zapisów dotyczących warunku braku kontroli choroby, poprzez</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastąpienie kryterium HbA1c ≥ 8 % zapisem: <u>z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą</u> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy.</u> <p>Należy przy tym zwrócić uwagę, że wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego ma miejsce w obrębie populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z tym analizy wnioskodawcy, tj. analiza kliniczna (AKL), analiza ekonomiczna (AE) i analiza wpływu na budżet (BIA) powinny koncentrować się na tej populacji pacjentów i obejmować wszystkie dostępne refundowane komparatory.</p> <p>Ponadto należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa, populacji oraz komparatorów. Do przeglądu systematycznego przedstawionego w AKL włączono badanie randomizowane AWARD-2, porównujące dulaglutyd z aktywnym komparatorem, tj. insuliną glargine, ale nieodnoszące się do wnioskowanej populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponadto włączono badania porównujące dulaglutyd z placebo: AWARD-9 i AWARD-11, w których jednym z kryteriów wykluczenia było wystąpienie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz badanie REWIND, uwzględniające populację najbardziej zbliżoną do wnioskowanej. Z kolei w AE uwzględniono tylko wyniki badania REWIND, przedstawiając porównanie jedynie względem placebo, a pomijając pozostałe komparatory.</p> <p>Podsumowując, AKL, AE i BIA powinny dotyczyć populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, spełniających dodatkowe warunki określone we wnioskowanym wskazaniu oraz powinny uwzględniać porównania ze wszystkimi refundowanymi alternatywnymi technologiami.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały wnioskowanemu rozszerzeniu wskazania refundacyjnego i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) [REDAKTED]</p>	TAK	<p>Uzasadnienie Wnioskodawcy: <i>Przeglądy obu baz: PubMed oraz The Cochrane Library zostały przeprowadzone w dniu 12.06.2021 r., właściwy podpis dla Tab. 37. powinien brzmieć: „Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library data ostatniego przeszukania: 12.06.2021 r.”</i></p>
<p>b) W APD pominięto następujące rekomendacje opublikowane przed datą złożenia wniosku:</p> <p>- wytyczne kliniczne: Diabetes Canada 2018¹⁶, Australian Diabetes Society 2020¹⁷, WHO 2020¹⁸;</p> <p>- rekomendacje refundacyjne PBAC 2017¹⁹, PBAC 2020²⁰.</p>	TAK	-
<p>c) W analizach nie uwzględniono badań pierwotnych dotyczących skuteczności praktycznej, badania takie zostały wykluczone m.in. ze względu na niewłaściwy komparator (Tab. 114 i Tab. 116 AKL).</p>	NIE	-
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. 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>a) W analizie problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy przedstawiono główne grupy produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i charakterystykę LAA na przykładzie insuliny glargine (s. 48, 51 APD). Nie podano m.in. sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych, a także nie przedstawiono charakterystyki technologii opcjonalnych innych niż insulina glargine;</p>	TAK	-
<p>b) W APD nie uzasadniono wyboru placebo rozumianego jako „leczenie standardowe” jako jednego z komparatorów;</p>	TAK	-
<p>c) W APD nie uzasadniono potraktowania dawek 3,0 mg i 4,0 mg jako komparatorów dla ocenianej interwencji (Tab. 11 APD), mimo iż zgodnie z wnioskami refundacyjnymi również stanowią ocenianą interwencję. Nie odniesiono się do kwestii, że spośród czterech dawek objętych wnioskami refundacyjnymi w momencie składania wniosku tylko dawka 1,5 mg była refundowana (od września br. pozostałe dawki też mają wejść do refundacji, zgodnie z <i>Projektem Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 września 2021 r.</i>);</p>	TAK	-

¹⁶ <https://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf>

¹⁷ <https://diabetessociety.com.au/documents/ObesityManagementAlgorithm18.10.2016FINAL.pdf>

¹⁸ <https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1>

¹⁹ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-11/positive-recommendations-11-2017.pdf>

²⁰ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>d) Według APD jako <i>główny komparator</i> wybrano leczenie oparte na insulinoterapii (s. 50 APD), co nie zostało wystarczająco uzasadnione. Według przedstawionej w APD argumentacji pacjenci po niepowodzeniu terapii metforminą i sulfonilomocznikiem w pierwszej kolejności skorzystają z inhibitora SGLT-2 jako terapii odsuwającej w czasie stosowanie iniekcji, a dopiero później w <i>razie konieczności intensyfikacji leczenia zdecydują się na radsze iniekcje w postaci analogu GLP-1 lub codzienne w przypadku zastosowania insulinoterapii</i> (s. 49 APD). Należy jednakże zauważyć, że inhibitory SGLT-2 są obecnie refundowane we wskazaniu: <i>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 (...)</i>, a więc we wskazaniu, które pokrywa się ze wskazaniem wnioskowanym dla Trulicity w zakresie wartości BMI o wartości 30-35 kg/m², stąd są dla tej subpopulacji pacjentów głównym komparatorem, a nie dodatkowym jak wynika z APD (Tab. 11 APD).</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające.
<p>3. AKL nie zawiera kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia).</p> <p>W AKL wnioskodawcy nie podano informacji dotyczącej przyjętego kryterium selekcji w zakresie dawkowania technologii opcjonalnych.</p>	TAK	-
<p>4. 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>a) Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego ma mieć miejsce w obrębie populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz pkt I. Uwagi do całości analiz), tymczasem do przeglądu systematycznego włączono badanie AWARD-2, które nie dotyczyło tak specyficznej populacji, a także badania AWARD-9 i AWARD-11, w których jednym z kryteriów wykluczenia było wystąpienie zaburzeń układu sercowo-naczyniowego;</p>	NIE	Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające.
<p>b) W AKL nie przeanalizowano, w jakim stopniu populacja jedyne go dostępnego badania RCT oceniającego wpływ dulaglutylu na układ sercowo naczyniowy, tj. badania REWIND, odpowiada wnioskowanemu wskazaniu.</p>	TAK	-
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Według schematu PICOS przeglądu dokonano dla interwencji dulaglutylu w dawce 1,5 mg i 0,75 mg (Tab. 1 AKL, Tab. 11 APD), tymczasem złożone wnioski refundacyjne obejmują dawki 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg. W AKL uwzględniono badanie AWARD-11, porównujące dulaglutyl w dawce 1,5 mg z dawkami 3,0 mg i 4,0 mg, należy zwrócić jednak uwagę, że dawki 3,0 mg i 4,0 mg wg schematu PICOS zostały potraktowane jako komparatory dla ocenianej interwencji, mimo iż zgodnie z wnioskami refundacyjnymi również stanowią ocenianą interwencję. Nie przeprowadzono próby porównania dulaglutylu w dawkach 3,0 mg i 4,0 mg z refundowanymi komparatorami.</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W takim wypadku należy dokonać zestawienia wyników badań dotyczących ocenianej interwencji i badań dotyczących technologii alternatywnych oraz przedstawić w ramach analizy głównej AKL te wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, które dotyczą porównania dulaglutylu z komparatorami.</p>	NIE	
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>7. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia):</p> <p>[Redacted]</p>	TAK	-
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	TAK	-
<p>[Redacted]</p>	TAK	-
<p>9. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie ka kulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia):</p> <p>Model AE nie pozwala na edycję danych wejściowych.</p>	TAK	-
<p>[Redacted]</p>	NIE	<p>Odpowiedź Wnioskodawcy:</p> <p>[Redacted]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	NIE	[Redacted]
[Redacted]	NIE	[Redacted] Komentarz Analityka Agencji: [Redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
[REDAKTOWANE]	TAK	-
<p>12. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Nie podano uzasadnienia dla przyjętego zakresu zmienności $\pm 10\%$ dla parametru koszty leczenia powikłań cukrzycowych (s. 44 AE).</p>	NIE	<p>Uzasadnienie Wnioskodawcy:</p> <p><i>Koszty leczenia powikłań cukrzycowych odchyłono o $\pm 10\%$ w ramach testowanych analiz wrażliwości. Założenie przyjęto arbitralne, w celu sprawdzenia wpływu parametrów analizy na stabilność wyników modelu.</i></p>
V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):		
[REDAKTOWANE]	TAK	Uzupełniono.
[REDAKTOWANE]	NIE	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: [REDAKTOWANE]</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA.

Analiza kliniczna:

- Populacja pacjentów włączonych do części opisanych badań RCT nie odpowiada charakterystyce populacji z wniosku refundacyjnego.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet:

- nie zamieszczono informacji o wkładzie każdego z autorów w opracowanie analizy;

[Redacted]

- [Redacted]

- nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Alhawyan 2020	Alhawyan F.S., Althobaiti M.A., Alnami H.Y., Allahafi H.I., Almalky A.J., Aljohani S.A. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reduction in Stroke Type 2 DM Patients. <i>Int j pharm phytopharm res</i> 2020;10(5):122-8
Burness 2015	Burness, C. B., & Scott, L. J. (2015). Dulaglutide: a review in type 2 diabetes. <i>BioDrugs</i> , 29(6), 407-418
Colhoun 2020	Colhoun H., Malik R., Botros F., Atisso C., & Gerstein, H. (2020). Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and reduced eGFR and albuminuria: a REWIND post hoc subgroup analysis. <i>Diabetologia</i> , VI 63, Suppl 1, S282-
Cox 2020	Cox D., Yu Z., Bethel A., Boye K.S., Mody R.; Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with investigational dulaglutide doses added to metformin (AWARD-11)
Cukierman-Yaffe 2020	Cukierman-Yaffe T., Gerstein H. C., Colhoun H. M., Diaz R., García-Pérez L. E., Lakshmanan M., ... & Temelkova-Kurktschiev T. (2020). Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. <i>The Lancet Neurology</i> , 19(7), 582-590.
Dagenais 2020	Dagenais G. R., Rydén L., Leiter L. A., Lakshmanan M., Dyal L., Probstfield J. L., ... & Gerstein H. C. (2020). Total cardiovascular or fatal events in people with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors treated with dulaglutide in the REWIND trial: a post hoc analysis. <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 19(1), 1-8.
Dagenais 2020b	Dagenais G., Lakshmanan M. C., Dyal L., Atisso C. M., Colhoun H., Ryden, L. E., & Gerstein, H. C. (2020). Burden of Cardiovascular or Fatal Outcomes in People With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk Factors Treated With Dulaglutide a Post Hoc Analysis From the Rewind Trial. <i>Circulation</i> , 142(Suppl_3), A15586-A15586.
Doupis 2019	Doupis J. (2019). Once-weekly Dulaglutide and Major Cardiovascular Events—Results of the REWIND Trial. <i>US Endocrinology</i>
EUCTR2009-014803-30-SK	EUCTR2009-014803-30-SK A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm, Noninferiority Comparison of the Effects of Two Doses of LY2189265 and Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Stable Doses of Metformin and Glimepiride (AWARD-2: assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-2) – GBDB
EUCTR2010-023799-21-ES	EUCTR2010-023799-21-ES, The Effect the Study Drug has on the Heart in Patients with Type 2 Diabetes
EUCTR2012-004229-25-CZ	EUCTR2012-004229-25-CZ A study for patients with Type 2 Diabetes currently taking insulin glargine with or without metformin
EUCTR2016-002494-34-CZ	EUCTR2016-002494-34-CZ A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy
EUCTR2017-003490-33-GR	EUCTR2017-003490-33-GR Efficacy and Safety Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy
EUCTR2017-003490-33-HU	EUCTR2017-003490-33-HU Efficacy and Safety Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy
Evans 2021	Evans ML at al. A population-adjusted indirect comparison of cardiovascular benefits of once-weekly subcutaneous semaglutide and dulaglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes, with or without established cardiovascular disease. <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2021 May 15;4(3):e00259. doi: 10.1002/edm2.259. eCollection 2021 Jul.
Ferrannini 2020	Ferrannini G., Gerstein H., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Dyal L., ... & Rydén, L. (2020). Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. <i>European Heart Journal</i> .
Ferrannini 2020b	Ferrannini G., Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Dyal, L., ... & Ryden, L. (2020, September). Cardio protection with dulaglutide is not depending on baseline therapy with metformin: a subgroup analysis of the REWIND trial. In <i>DIABETOLOGIA</i> (Vol. 63, No. SUPPL 1, pp. S282-S282).
Frias 2019	Frias J.P., Wynne A.G., Matyjaszek-Matuszek B., et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019;1–10

Frias 2018	Frias J.P., Wynne A.G., Matyjaszek-Matuszek B., et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. <i>Diabetes</i> 2018 Jul; 67(Supplement 1)
Frias 2020	Frias J.P., Bonora E., Nevarez Ruiz L.A., Li G., Yu Z., Milicevic Z., Malik R., Bethel A., Cox D. Efficacy and safety of dulaglutide 3mg and 4.5mg vs. Dulaglutide 1.5mg: 52-Week Results from AWARD-11 Diabetes 2020 Jun; 69(Supplement 1)
Frias 2021	Frias J.P., Bonora E., Nevarez Ruiz L.A., Li G., Yu Z., Milicevic Z., Malik R., Bethel A., Cox D. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11), <i>Diabetes Care</i> 2021;44:765–773
Gerstein 2017	Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., ... & REWIND Trial Investigators. (2018). Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 20(1), 42-49.
Gerstein 2019a	Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., ... & Zucchiatti, N. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i> , 394(10193), 121-130.
Gerstein 2019b	Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Lakshmanan M., Pai, P., ... & Zucchiatti, N. (2019). Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i> , 394(10193), 131-138.
Gerstein 2020	Gerstein H., Colhoun H., Riddle M., Branch K., Konig M., Atisso C., Lakshmanan M., Mody R., Hasenour C. <i>Diabetologia</i> (2020) 63:SUPPL 1 (S74). Date of Publication: 2020, Exploring potential mediators of the cardiovascular benefit of dulaglutide in REWIND
Gerstein 2020b	Gerstein H. C., Hart R., Colhoun H. M., Diaz R., Lakshmanan M., Botros F. T., ... & Temelkova-Kurktschiev, T. (2020). The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i> , 8(2), 106-114.
Giorgino 2014	Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide vs. Insulin Glargine in Combination with Metformin and Glimperide in Type 2 Diabetes Patients (AWARD-2) Abstracts / <i>Can J Diabetes</i> 38 (2014) S2eS24
Giorgino 2014b	Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and safety of once weekly dulaglutide vs insulin glargine in combination with metformin and glimepiride in type 2 diabetes patients (AWARD-2) <i>Diabetologia</i> (2014) 57:[Suppl1]S1–S564
Giorgino 2014c	Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and safety of once weekly dulaglutide vs insulin glargine in combination with metformin and glimepiride in type 2 diabetes patients (AWARD-2) <i>Cardiovascular Disease And Diabetes—Clinical And Translational</i>
Giorgino 2015	Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimperide (AWARD-2) <i>Diabetes Care</i> . 2015 Dec;38(12):2241-9.
Giorgino 2018	Giorgino F.; Yu M.; Haupt A.; Milicevic Z.; García-Pérez L.-E. Effects of dulaglutide vs glargine in patients with different baseline glycaemic patterns (high/low fasting or high/low postprandial glucose): AWARD-2 post hoc analysis <i>Diabetologia</i> (2018) 61 Supplement 1 (S408).
Giorgino 2019	Giorgino F.; Yu M.; Haupt A.; Milicevic Z.; García-Pérez L.-E. Effect of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in people with type 2 diabetes and different baseline glycaemic patterns: A post hoc analysis of the AWARD-2 clinical trial <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019;21:2570–2575.
Giorgino 2019b	Giorgino F.; Yu M.; Haupt A.; Milicevic Z.; Garcia-Pérez L.E.; Heitmann E. Treatment effects of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with different baseline glycaemic patterns (based on high/low fasting or high/low postprandial glucose): A post hoc analysis of the AWARD-2 clinical trial <i>Diabetologie und Stoffwechsel</i> (2019) 14 Supplement 1 (S49).
Giugliano 2019	Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastella G., Longo M., Chiodini P., & Esposito, K. (2019). GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 21(11), 2576-2580.
Gurung 2015	Gurung, T., Shyangdan, D. S., O'Hare, J. P., & Waugh, N. (2015). A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 10 (8), 363-386
Jiang 2021	Jiang, Y., Liu, J., Chen, X., Yang, W., Jia, W., & Wu, J. (2021). Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-analysis. <i>Advances in therapy</i> , 38(3), 1470-1482

Jodar 2017	Jodar E., Gentilella R., Cunha M., Reviriego J., Schinzel B., Vazquez L.A. Once-weekly dulaglutide (DU) vs. insulin glargine in the control of fasting serum glucose and hypoglycaemia rate in the first 20 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and glimepiride, <i>Diabetologie und Stoffwechsel</i>
Karagiannis 2015	Karagiannis, T., Liakos, A., Bekiari, E., Athanasiadou, E., Paschos, P., Vasilakou, D., ... & Tzapas, A. (2015). Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 17(11), 1065-1074
Kristensen 2019	Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., & McMurray, J. J. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>The Lancet Diabetes & endocrinology</i> , 7(10), 776-785.
Kugler 2018	Kugler, A. J., & Thiman, M. L. (2018). Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 9 (11), 187-197
Kwan 2020	Kwan, Dulaglutide Reduces Hba1c Irrespective Of Antihyperglycemic Agents, Duration Of Diabetes, Bmi And Weight Loss: A Post Hoc Analysis From The Rewind Trial, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2020, Vol 75, no 11, p: 1951-
Levin 2017	Levin, P. A., Nguyen, H., Wittbrodt, E. T., & Kim, S. C. (2017). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 4 (10), 123-139
NCT01075282	NCT01075282 A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2)
NCT01394952	NCT01394952, Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND), https://clinicaltrials.gov/show/NCT01394952 ,
NCT02152371	NCT02152371 A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes (AWARD-9)
Nreu 2020	Nreu B., Dicembrini I., Tinti F., Sesti G., Mannucci E., & Monami M. (2020). Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> , 30(7), 1106-1114.
Orme 2017	Orme, M. E., Nguyen, H., Lu, J. Y., & Thomas, S. A. (2017). Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 29 (10), 111-12
Pozilli 2016	Pozzilli P., Norwood P., Jodar E., Davies M., Ivanyi T., Jiang H., Woodward B., Milicevic Z. Improved glycaemic control and weight loss with once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine in type 2 diabetes patients (AWARD-9) <i>Diabetologia</i> (2016) 59 (Suppl 1):S1–S581
Pozzilli 2016b	Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, Davies M, Ivanyi T, Jiang H, Woodward B Milicevic Z. Improved glycaemic control and weight loss with once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine in type 2 diabetes patients (AWARD-9)
Pozzilli 2017	Pozzilli P., Norwood P., Jódar E., Davies M.J., Ivanyi T., Jiang H., Woodward D.B., Milicevic Z. A placebo-controlled, randomised trial of the addition of once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9) <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2017 Jul;19(7):1024-1031. Epub 2017 Apr 10.
Rachman 2019	Rachman J, Cardiovascular outcomes with dulaglutide in type 2 diabetes: the REWIND trial...15th National Conference of the Primary Care Diabetes Society, November 7–8, 2019, Birmingham, England, <i>Diabetes & primary care</i> , 2019, VI 21, no 5, p: 181-180, <i>Academic Journal</i>
Reaney 2014	Reaney M.; Yu M.; Van Brunt K.; Pechtner V.; Hayes R.P. Patient-Reported Outcomes with Once Weekly Dulaglutide Vs. Insulin Glargine (Award-2). <i>Diabetes</i> 63. A251.
Riddle 2021	Riddle M. C., Gerstein H. C., Xavier D., Cushman W. C., Leiter L. A., Raubenheimer P. J., ... & Franek, E. (2021). Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 106(5), 1345-1351.
Qie 2020	Qie, S., Li, X., Wang, X., Liu, Y., Li, J., & Liu, G. (2020). Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. <i>Endocrine</i> , 68(3), 508-517.

Shaw 2020	Shaw J.E., Botros F.T., Malik R., Atisso Ch., Colhoun H.M., Gerstein H.C., Effect of dulaglutide on kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the REWIND trial, <i>Diabetologia</i> , 2020
Shaw 2020b	Shaw J.E., Botros F.T., Malik R., Atisso Ch., Colhoun H.M and Gerstein H.C, Dulaglutide and kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the rewind trial, <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN</i> , 2020, Vol 31, P: 348-
Shaw 2020c	Shaw J.E., Botros F.T., Malik R., Atisso Ch., Colhoun H.M and Gerstein H.C, Effect of dulaglutide on kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the rewind trial, <i>Diabetes</i> , 2020, Vol 69
Singh 2016	Singh, S., Wright Jr, E. E., Kwan, A. Y., Thompson, J. C., Syed, I. A., Korol, E. E., ... & Juneja, R. (2017). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 19(2), 228-238.
Tsapas 2020	Tsapas, A., Avgerinos, I., Karagiannis, T., Malandris, K., Manolopoulos, A., Andreadis, P., & Bekiari, E. (2020). Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of Internal Medicine</i> , 173(4), 278-286.
Wei 2020	Wei, X. B., Wei, W., Ding, L. L., & Liu, S. Y. (2021). Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analysis of large randomized trials. <i>Primary Care Diabetes</i> , 15(2), 208-211.
Yu 2016	Yu M., Van Brunt K., Milicevic Z., Varnado O.J., Boye K.S. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide versus placebo, both in combination with once daily insulin glargine (+/- metformin) in type 2 diabetes (AWARD-9) <i>Diabetologia</i> (2016) 59 (Suppl 1):S1–S581
Yu 2017	Yu M., Van Brunt K., Milicevic Z., Varnado O.J., Boye K.S. Patient-Reported Outcomes in Patients with Type2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9) <i>Clinical Therapeutics</i> , 2017
Xavier 2020	Xavier D., Kwan A., Gerstein H., Basile J., Maldonado J.M., Raha S., Konig M., <i>Diabetologia</i> (2020) 63:SUPPL 1 (S288). Date of Publication: 2020, Dulaglutide reduces HbA1c irrespective of antihyperglycaemic agents, duration of diabetes,BMI and weight loss: A post hoc analysis from the REWIND trial"
Xu 2021	Xu, J., Yao, D., & Xia, J. (2021). Efficacy and safety of dulaglutide compared with glargine in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of clinical pharmacy and therapeutics</i> , 00:1–9.
Zaccardi 2015	Zaccardi, F., Htike, Z. Z., Webb, D. R., Khunti, K., & Davies, M. J. (2016). Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of internal medicine</i> , 164(2), 102-113.
Zhang 2016	Zhang, L., Zhang, M., Zhang, Y., & Tong, N. (2016). Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. <i>Scientific reports</i> , 6(1), 1-11.
Zhang 2018	Zhang, Y. S., Weng, W. Y., Xie, B. C., Meng, Y., Hao, Y. H., Liang, Y. M., & Zhou, Z. K. (2018). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Osteoporosis International</i> , 29(12), 2639-2644.
Zhu 2019	Zhu Y.; Long X.; Wang Z.; Cheng K.; Chen Y.; Tang F.; Feng W., <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> (2019) 12:8 (9670-9687). Date of Publication: 2019, Effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risks and rare events: A meta-analysis of randomized clinical trials
Zhu 2020	Zhu J., Yu X., Zheng Y., Li J., Wang Y., Lin, Y., ... & Wu, J. (2020). Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i> , 8(3), 192-205.

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. <i>Endocrine Practice</i> Vol 26 No. 1 January 2020 107 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022600/ (dostęp: 11.01.2021 r.)
---------------	---

		A. Qaseem et al., Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians, <i>Ann Intern Med.</i> doi:10.7326/M16-1860; https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/m16-1860 (dostęp: 11.01.2021 r.)
ACP 2017/2018		A. Qaseem et al., Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians <i>Ann Intern Med.</i> 2018;168:569-576. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507945/ (dostęp: 11.01.2021 r.)
ADA 2021		American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. <i>Diabetes Care</i> 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). <i>Diabetologia</i> 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.)
AEMPS 2016		Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity), https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dulaglutida-trulicity.pdf (data dostępu: 29.08.2017 r.)
AWMSG (2019)	2016	Final Appraisal Recommendation Advice No: 1116 – May 2016. Dulaglutide (Trulicity®) 1.5 mg and 0.75 mg solution for injection. https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-appraisal-recommendation-far-dulaglutide-trilicity-866/ (data dostępu: 02.09.2021 r.)
CADTH 2015		CEDAC Final recommendation Dulaglutide (Trulicity – Eli Lilly Canada Inc.), Indication: Type 2 Diabetes, https://www.cadth.ca/dulaglutide (data dostępu: 29.08.2017 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. <i>Can J Diabetes.</i> 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, <i>European Heart Journal</i> (2020) 41, 255-323; https://doi:10.1093/eurheartj/ehz48 (dostęp 28.12.2020 r.)
HAS 2021		COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS (Réévaluation 21 Juillet 2021) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3282758/en/trulicity-dulaglutide (data dostępu: 01.09.2021 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)
IQWIG 2019		Pharmaceutical Directive/Annex XII: Dulaglutide (Renewed Benefit Assessment Because of New Scientific Knowledge in Accordance with Section 13: Type 2 Diabetes Mellitus) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/#english (data dostępu: 03.09.2021 r.)
MZSR 2016		Odborné odporúčanie ministrovi zdravotníctva, k 1.9.2016, http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/8291 (data dostępu: 29.08.2017 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.)
PTD 2020		2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. <i>Clin Diabetol</i> 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 2017		SMC Drug ID: 1110/15 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dulaglutide_Trulicity_FINAL_December_2015_amended_040116_for_website.pdf (data dostępu: 29.08.2017 r.)

PHARMAC 2021	Decision to fund two new medicines for type 2 diabetes – Amended with Q&A https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes/#main (data dostępu: 03.09.2021 r.)
TLV 2015	Beslut 4705/2014, Ansökan inom läkemedelsförmånerna, https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/Trulicity-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning/ (data dostępu: 29.08.2017 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.)
ZN 2015	Dulaglutide (Trulicity) bij diabetes mellitus type 2 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/03/12/dulaglutide-trulicity-bij-diabetes-mellitus-type-2 (data dostępu: 29.08.2017 r.)

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Trulicity
ChPL Trulicity	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 25.08.2021 r.)			
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2017	Rekomendacja nr 54/2017 z dnia 19 września 2017 r. w sprawie zasadności wydawania zhody na refundację produktu Trulicity, dulaglutidum, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg/0,5 ml, 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione po 0,5 ml roztworu, we wskazaniu określonym stanem klinicznym: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m2 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/REK/RP_54_Trulicity.pdf (data dostępu: 30.08.2021 r.)			
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku TRULICITY (dulaglutyd) kod EAN: 5909991219161, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem Hba1c ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m2 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/SRP/U_35_373_stanowisko_89_TRULICITY_art_35.pdf (data dostępu: 30.08.2021 r.)			
AWA Trulicity 2017	Analiza weryfikacyjna	Agencji	do zlecenia	78/2017
	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_dulaglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf (data dostępu: 02.09.2021 r.) (OT.4350.11.2017)			
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.			
NFZ o cukrzycy 2019	NFZ. "NFZ o zdrowiu. Cukrzyca", listopad 2019 https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/modresource/content/4/nfzozdrowiucukrzyca.pdf			

15. Załączniki

- Załącznik 1. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza problemu decyzyjnego, [redacted], Warszawa, 2021
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [redacted], Warszawa, 2021
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [redacted], Warszawa, 2021
- Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [redacted], Warszawa, 2021
- Załącznik 5. Analiza wpływu na budżet dla leku Trulicity (dulaglutyd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z poziomem BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, [redacted], Warszawa, 2021
- Załącznik 6. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania. Warszawa, 2021.