



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Rybelsus
(semaglutyd)
we wskazaniu:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.16.2021

Data ukończenia: 6 października 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AACE	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
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aGLP-1/ GLP-1	agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
bd	brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CANA	kanagliflozyna
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CV	układ sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular)
CVD	choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
DC	Diabetes Canada
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
iDPP-4/ DPP-4	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4
DTSQ	kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. diabetes treatment satisfaction questionnaire)
DUL	dulaglutyd
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMPA	empagliflozyna

ESC	European Society of Cardiology
ETR	oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FPG	stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting plasma glucose)
FSG	glikemia na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
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 (ang. hazard ratio)
HTA	Health Technology Assessment
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation)
iDPP-4 / DPP-4	inhibitory dipeptydylopeptydazy 4
INS	insulina / intensyfikacja insulinoaterapii
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iSGLT-2/ SGLT-2	inhibitory kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
IWQOL-Lite CT	Kwestionariusz oceny wpływu masy ciała na jakość życia chorych (ang. Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MACE	ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (ang. major adverse cardiovascular event)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MET	metformina
mITT	zmodyfikowana ITT (ang. modified intention to treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
n	liczba zdarzeń
na / nd	nie dotyczy (ang. not applicable)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network metaanalysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)

NPH	średnio długo działające insuliny izofanowe (ang. neutral protamin hagedorn)
ns	brak istotności statystycznej (ang. non-significant)
NYHA	zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (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 (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
p.o.	podanie doustne (ang. oral use)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDD	przepisana dawka dobową (ang. prescribed daily dose)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPAR-γ	receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2020 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
s.c.	podanie podskórne (ang. subcutaneous use)
SBP	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SEM	semaglutyd
SF36v2	kwestionariusz dotyczący oceny jakości życia Short Form 36v2 Health Survey (Acute Version)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPG	samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. self-monitored plasma glucose)
SUL	pochodna sulfonylomocznika
TC	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
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
TG	trójglicerydy
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. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm)
VLDL	lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. very low density lipoprotein)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
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.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	12
2.1. Korespondencja w sprawie	12
2.2. Kompletność dokumentacji	12
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.1.1. Informacje podstawowe	14
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	17
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	18
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.1. Problem zdrowotny	21
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej	25
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	25
Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	25
Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Oddziału Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei	26
3.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	28
3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	28
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	40
3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	46
3.4. Refundowane technologie medyczne	46
3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	48
4 Ocena analizy klinicznej	50
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	50
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	52
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	53
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	54
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	57
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	59
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	60

4.2.1	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	60
4.2.1.1	Wyniki analizy skuteczności	60
4.2.1.2	Wyniki analizy bezpieczeństwa	72
4.2.2	Informacje na podstawie innych źródeł.....	75
4.2.2.1	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	75
4.2.2.2	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	76
4.3	Komentarz Agencji	77
5	Ocena analizy ekonomicznej.....	79
5.1	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
5.1.1	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	80
5.1.2	Dane wejściowe do modelu	83
5.2	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	88
5.2.1	Wyniki analizy podstawowej	88
5.2.2	Wyniki analizy progowej	91
5.2.3	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
5.3	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	95
5.3.1	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	98
5.3.2	Ocena danych wejściowych do modelu	98
5.3.3	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	99
5.3.4	Obliczenia własne Agencji	99
5.4	Komentarz Agencji	99
6	Ocena analizy wpływu na budżet.....	101
6.1	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	101
6.1.1	Opis modelu wnioskodawcy	101
6.1.2	Dane wejściowe do modelu	101
6.2	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	105
6.3	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	107
6.3.1	Ocena modelu wnioskodawcy	108
6.3.2	Wyniki analiz wrażliwości.....	110
6.3.3	Obliczenia własne Agencji	110
6.4	Komentarz Agencji	111
7	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	112
8	Uwagi do zapisów programu lekowego	113
9	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	114
10	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	116
11	Kluczowe informacje i wnioski	118
12	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	125
13	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	126
14	Źródła.....	127

15 Załączniki..... 130

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.4500.796.2021.4.JDZ
PLR.4500.797.2021.4.JDZ
PLR.4500.798.2021.4.JDZ

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

- Objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537;
 - Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544;
 - Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551;
 - Wnioskowane wskazanie:

Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako:

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




Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537: ;
 - Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544: ;
 - Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551: 
-

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;
 - analiza problemu decyzyjnego.
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

Wnioskodawca:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 46

02-255 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26 lipca 2021 r., znak: PLR.4500.796.2021.4.JDZ, PLR.4500.797.2021.4.JDZ, PLR.4500.798.2021.4.JDZ (data wpływu do AOTMiT 26 lipca 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 produktu leczniczego:

- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537;
- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544;
- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551;

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.08.2021 r., znak OT.4230.16.2021.MPK.10 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Odpowiedź na wspomniane wezwanie - odebrane dnia 23.08.2021 r. – została przekazana Agencji w dniu 13.09.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDAKTOWANE]; Warszawa 2021 r.;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDAKTOWANE], Warszawa 2021 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDAKTOWANE], Warszawa 2021 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDAKTOWANE], Warszawa 2021 r.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDAKTOWANE], Warszawa 2021 r.;

- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Rybelsus zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 17.08.2021 r. (OT.4230.16.2021.MPK.10): Semaglutyd (Rybelsus) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań; [REDACTED], Warszawa, 2021 r.

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"> Rybelsus, semaglutyd, tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537; Rybelsus, semaglutyd, tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544; Rybelsus, semaglutyd, tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551;
Kod ATC	A10BJ06
Substancja czynna	semaglutyd
Wnioskowane wskazanie	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet; dyslipidemia; nadciśnienie tętnicze; palenie tytoniu.
Dawkowanie	<p>Dawka początkowa semaglutydu wynosi 3 mg raz na dobę, przez jeden miesiąc. Po pierwszym miesiącu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 7 mg raz na dobę. Po co najmniej jednym miesiącu przyjmowania dawki 7 mg raz na dobę dawkę można zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 14 mg raz na dobę w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii.</p> <p>Maksymalna zalecana pojedyncza dawka semaglutydu wynosi 14 mg na dobę. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania dwóch tabletek zawierających dawkę 7 mg w celu osiągnięcia działania dawki 14 mg, dlatego taki sposób przyjmowania nie jest zalecany.</p> <p>W przypadku stosowania semaglutydu w skojarzeniu z metforminą i (lub) inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2i) lub tiazolidynodionem dotychczasowe dawki metforminy i (lub) SGLT2i lub tiazolidynodionu mogą pozostać niezmiennione.</p> <p>W przypadku stosowania semaglutydu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p> <p>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki semaglutydu. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie semaglutydem i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.</p> <p>GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszania stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Mechanizm działania semaglutydu jest niezależny od drogi podania.</p> <p>Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.</p>

	Receptory GLP-1 występują w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach klinicznych wykazano, że semaglutyd wywiera korzystny wpływ na stężenie lipidów w osoczu, obniża skurczowe ciśnienie krwi oraz zmniejsza stany zapalne. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.
--	---

Źródło: ChPL Rybelsus

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 kwietnia 2020 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Rybelsus jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym: <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania; w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podlega dodatkowemu monitorowaniu (produkt leczniczy Rybelsus został oznaczony symbolem czarnego trójkąta). Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania oraz plan zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan) – działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Źródło: ChPL Rybelsus

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W Agencji nie prowadzono dotychczas prac nad preparatami zawierającymi substancję czynną semaglutyd w postaci doustnej (produkt leczniczy Rybelsus), natomiast dwukrotnie oceniano leki zawierające niniejszą substancję w postaci podawanej podskórnie (preparaty Ozempic) w następujących wskazaniach:

- cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA);
- cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

W obu postępowaniach wydano warunkowo pozytywne stanowiska RP oraz rekomendacje Prezesa Agencji. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1, wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901, Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1, wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918, Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1, wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-

	<p>naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%, pod warunkiem zbliżenia kosztów miesięcznej terapii do wysokości porównywalnej z kosztem leczenia flozynamy (inhibitorami SGLT-2).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Cukrzyca jest powszechną chorobą cywilizacyjną, zwiększającą kilkakrotnie ryzyko zgonu z powodu chorób serca i naczyń. Stosowane od dziesięcioleci leki przeciwcukrzycowe w znaczącym stopniu zmniejszają to ryzyko. Semaglutyd agonista receptora GLP-1 zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże, zmniejszając jednocześnie ryzyko sercowo-naczyniowe.</p> <p>Obecnie produkt leczniczy Ozempic jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 przed włączeniem insuliny, u chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wnioskowane wskazanie stanowi więc rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego semaglutylu o pacjentów z BMI w przedziale 30–35 kg/m² leczonych ≥ 2 OADs oraz o pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² leczonych insuliną w skojarzeniu z ≥ 1 OAD.</p> <ul style="list-style-type: none"> •
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wyłącznie pod warunkiem [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 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.</p> <p>Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutylu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Niewątpliwie ograniczeniem jest, że wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z niepewnością, głównie w odniesieniu do braku wyników badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Ozempic do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT-2. (...)</p> <p>W opinii ujęto również, że większość odnalezionych tytułach klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Ozempic (semaglutyd) wyłącznie pod warunkiem [redacted]</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2019 z dnia 13 maja 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901, • Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918, • Ozempic (semaglutidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956, <p>we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), w ramach nowej grupy limitowej (wspólnej dla wszystkich analogów GLP-1), jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go</p>

	<p>za odpłatnością ryczałtową. Kontynuacja refundacji leku powinna być uzależniona od wykazania skuteczności leczenia (redukcja HbA1c o 1 punkt procentowy z równoczesnym obniżeniem masy ciała o co najmniej 3% po 6 miesiącach leczenia).</p> <p style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>Wniosek refundacyjny dotyczy produktu leczniczego Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu zawężonym w stosunku do wskazań rejestracyjnych. Jest to czwarty oceniany przez Radę Przejrzystości (RP) lek z grupy analogów peptydu glukagono-podobnego (GLP-1), które zwiększają wydzielanie insuliny po posiłku, obniżają apetyt i zmniejszają masę ciała. Poprzednio oceniane 3 leki z grupy GLP-1: dulaglutyd (produkt leczniczy Trulicity), liraglutyd (produkt leczniczy Victoza) i eksenatyd (produkt leczniczy Bydureon) otrzymały warunkowo-pozytywne opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji. Według wytycznych, u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rekomendowane są również leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, empagliflozyna, dapagliflozyna), także pozytywnie zaopiniowane przez RP.</p> <p>Uwaga Rady:</p> <p>Rada 3-krotnie rozpatrywała leki z grupy analogów GLP-1 i zajmowała pozytywne stanowisko. Z chwilą wprowadzenia tych leków do refundacji powinny one znaleźć się w jednej grupie limitowej, aby wywołać konkurencję cenową pomiędzy nimi.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutidum) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></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, ale pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny zbytu netto.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na badaniu RCT (badanie SUSTAIN 4), porównującym stosowanie semaglutylu (SEM) w dawce 0,5 mg i 1 mg z insuliną glargine (GLA) w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika. Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść SEM w porównaniu z GLA w zakresie, m.in.: redukcji poziomu HbA1c, redukcji skoków glikemii po posiłku, redukcji masy ciała, redukcji skurczowego ciśnienia krwi, redukcji markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, redukcji poziomu cholesterolu całkowitego, redukcji poziomu cholesterolu LDL. Analiza bezpieczeństwa wykazała szereg zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim dotyczących układu pokarmowego, które wystąpiły częściej w grupach semaglutylu w porównaniu do insuliny glargine. Należy jednak podkreślić, że w porównaniu z insuliną glargine, semaglutyl rzadziej powodował ciężką lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemię.</p> <p>W interpretacji wyników analizy klinicznej należy wziąć pod uwagę fakt, że populacja włączona do badania SUSTAIN 4 nie spełnia wnioskowanego kryterium BMI ≥ 35 kg/m², a także stwierdzonego wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest droższe i skuteczniejsze zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS), jak również w wariacie bez uwzględnienia RSS znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.</p> <p>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji.</p> <p>Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie agonistów receptora GLP-1, w tym semaglutylu, u pacjentów z otyłością i chorobami sercowo-naczyniowymi.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rybelsus, semaglutyd, tabletki, 3 mg, 30, tabl.: [redacted]; • Rybelsus, semaglutyd, tabletki, 7 mg, 30, tabl.: [redacted]; • Rybelsus, semaglutyd, tabletki, 14 mg, 30, tabl.: [redacted];
--	---

Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	■
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: „252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1”
■	■

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipogl kemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipogl kemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub • uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub • obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 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 Rybelsus (semglutyd) jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (patrz tab. 1. i 2. Niniejszej AWA).

Należy zauważyć, iż substancja czynna semglutyd dostępna jest także w postaci podawanej podskórnie (produkt leczniczy Ozempic). Lek Ozempic został zarejestrowany we wskazaniu tożsamym ze wskazaniem rejestracyjnym wnioskowanego produktu leczniczego. Aktualnie semglutyd podawany podskórnie jest finansowany ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej, we wskazaniu: 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 \geq 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Należy również zaznaczyć, iż w Agencji został oceniony wniosek refundacyjny dotyczący rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla leku Ozempic (semglutyd podawany podskórnie), w którym wnioskowane wskazanie było tożsame z wnioskowanym aktualnie wskazaniem dla leku Rybelsus (semglutyd podawany doustnie) (patrz rozdz. 3.1.1.3. niniejszej AWA) – jednakże do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA, nowe wskazanie refundacyjne leku Ozempic nie znalazło się na Obwieszczeniu MZ.

Porównanie obu wskazań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Porównanie wnioskowanego wskazania dla semaglutylu podawanego doustnie (lek Rybelsus) ze wskazaniem dla semaglutylu podawanego podskórnym (lek Ozempic)

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

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Rybelsus (semaglutyd), w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Grupa limitowa

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

Opinie ekspertów klinicznych

Ekspertki ankietowani przez Agencję wskazali potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu, a także możliwe problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii oraz zaproponowali rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji. W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów.

Tabela 7. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję

Ekspert oraz pełniona funkcja/afiliacja	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu	Potencjalne problemy wynikające ze stosowania ocenianej technologii	Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów wnioskowanej populacji
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<ul style="list-style-type: none"> „Analogi GLP-1 są lekami stosowanymi w iniekcjach podskórnych. Część pacjentów nie decyduje się na tę terapię, właśnie z uwagi na sposób stosowania (łęk przez iniekcją, trudności w samodzielnym podawaniu preparatu). Inhibitory SGLT-2 są lekami wywołującymi glukozurię, a przez to sprzyjającymi infekcjom układu moczowo-płciowego. Właśnie nawracające infekcje są powodem przerwania tej terapii.” 	„Najprawdopodobniej (podobnie jak w przypadku innych leków wchodzących na rynek) największym problemem będą koszty terapii. Cena leku bez refundacji (wg dostępnych źródeł), to 580 zł za 30 tabletek. Z uwagi na wielochorobowość związaną z cukrzycą i wynikającą z niej konieczność terapii złożonej z wielu preparatów leczniczych, tak wysoka cena leku czyni go niedostępnym dla większości pacjentów.”	„Sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu mogłyby poprawić większa dostępność do edukatorów dietetycznych i poradni bariatrycznych. Chorzy ci wymagają wsparcia w ramach edukacji i warsztatów dotyczących żywienia oraz aktywności fizycznej (w celu poprawy wyrównania glikemii, utrzymania należytnej lub redukcji nadmiernej masy ciała). Korzystne byłoby zapewnienie bezpłatnej dostępności obiektów sportowych. w przypadku niepowodzenia postępowania zachowawczego, w celu redukcji masy ciała wskazanie jest leczenie z zakresu chirurgii bariatrycznej – trudno dostępne, zwłaszcza w mniejszych miejscowościach. Ponadto pacjenci ci często potrzebują wsparcia psychologicznego, a niekiedy i psychiatrycznego, również trudno dostępnego w polskich warunkach.”

<p>Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie diabetologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „<u>Pochodne sulfonilomocznika</u>: zwiększają ryzyko hipoglikemii, mogą powodować przyrost masy ciała, w stosunku do meforminy zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (z wyjątkiem gl klazydu); • <u>Pioglitazon</u>: zwiększa ryzyko wystąpienia lub nasilenia objawów niewydolności serca, powoduje przyrost masy ciała; • <u>Inhibitory DPP-4</u>: wysoka cena, brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, zwiększone ryzyko niewydolności serca w przypadku saksagliptyny i alogliptyny; • <u>Agoniści receptora GLP-1 (w iniekcji)</u>: relatywnie wysoka cena dla pacjenta (nawet w przypadku refundacji miesięczny koszt terapii dla pacjenta przekracza 100 PLN za miesięczną terapię), wysoki koszt refundacji; • <u>Insulina (zazwyczaj bazowa)</u>: 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); • <u>Inhibitory SGLT-2</u>: podwyższone ryzyko grzybiczych infekcji urogenitalnych, relatywnie wysoka cena dla pacjenta przy braku refundacji (zazwyczaj >100 PLN za miesięczną terapię); • <u>Akarboza</u>: niska skuteczność terapeutyczna, częste objawy niepożądane, w jedynym prospektywnym badaniu wpływu na incydenty sercowo-naczyniowe nie wykazano redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.” 	<p>„Potencjalnym problemem może być znaczący wzrost kosztów refundacji. Mechanizmami kompensującymi ten wysoce prawdopodobny wzrost mogą być:</p> <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. Innym potencjalnym problemem może być wysoka cena dla pacjenta (nawet po zastosowaniu refundacji), która ograniczy grono osób stosujących lek.” 	<p>„Zwiększenie dostępności nowoczesnych leków, które nie tylko obniżają glikemię, ale mają też dodatkowe działania plejotropowe, szczególnie udokumentowane korzyści sercowo-naczyniowe, redukcja masy ciała czy wpływ na albuminurię (a mamy z tym do czynienia w przypadku doustnej formy semaglutynu).”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Oddziału Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „Koszty terapii limitują stosowanie analogów GLP-1 u osób, które mogłyby odnieść korzyści kliniczne z ich zastosowania, z wymiernym wpływem na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z ich powodu; • Problem ze skierowaniem chorego na cukrzycę typu 2 na konsultację do specjalisty diabetologa i powiązana z tym inercja terapeutyczna; • Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub 	<p>„Problem zawężonej kryteriami refundacyjnymi grupy chorych na cukrzycę typu 2, która będzie mogła zdrowotnie skorzystać na leczeniu. Zgodnie z Zaleceniami PTD, u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z chorobami o podłożu miażdżycowym zastosowanie analogów GLP-1 łącznie z metforminą należy rozważyć od początku leczenia cukrzycy typu 2. Problem opóźnionej, zdrowotnie korzystnej interwencji”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „Zapewnienie raz w roku, zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), w tych przypadkach kompleksowej porady diabetologicznej z wyznaczeniem planu leczenia i standardem edukacji terapeutycznej; • Utworzenie rejestru chorych na cukrzycę i monitorowanie efektów terapii; • Wprowadzenie i realizacja systemowej edukacji chorych od momentu rozpoznania cukrzycy oraz motywacja do zdrowych zachowań behawioralnych i realizowania zalecanej farmakoterapii prowadzona przez Zespół terapeutyczny. Uznanie edukacji diabetologicznej jako finansowanego świadczenia zdrowotnego. • Decyzje o poszerzeniu refundacji leków o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy u osób, które najbardziej skorzystałyby zdrowotnie na terapii, zgodnie z zasadą indywidualizacji leczenia przeciwhiperglykemicznego.”

	obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. W praktyce klinicznej u takich chorych intensyfikacja leczenia przeciwhiperglykemicznego polega na dołączeniu insuliny, a w przypadkach stosujących preparat bazalny insuliny na dołączenie bolusów okołoposiłkowych – taka terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i przybraniem na masie ciała i nie redukuje ryzyka sercowo-naczyniowego.”		
<p>Pani Anna Śliwińska Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków</p>	„Pomimo, że w ostatnich latach chorzy z cukrzycą typu 2 otrzymali dostęp do większej liczby terapii, nadal terapie refundowane nie zapewniają w pełni odpowiedniego, dobranego indywidualnie do potrzeb pacjentów leczenia. Na początkowym etapie choroby włączane leki doustne często nie pozwalają uzyskać pożądanego celów terapeutycznych. Mimo to leczenie jest kontynuowane, ponieważ alternatywą pozostają leki podawane podskórnym w formie iniekcji. Wielu chorych nie decyduje się na rozpoczęcie terapii lekami podawanymi podskórnym z obawy przed tą formą aplikacji leku, postrzeganiem takich terapii jako skomplikowanych do stosowania czy jako terapii ostatniej szansy.”	„Nie przewiduję i nie dostrzegam żadnych potencjalnych problemów w przypadku stosowania tej technologii.”	„Każda nowa terapia, która staje się dostępna dla chorych na cukrzycę pozwala na lepszy dobór leczenia do ich indywidualnych potrzeb, a co za tym idzie na uzyskanie przez większą liczbę pacjentów dostrzegalnych i wymiernych korzyści z leczenia przeciwcukrzycowego. Chorzy, dla których leczenie przeciwcukrzycowe nie jest obciążeniem lub którego się nie obawiają, są bardziej skłonni stosować je zgodnie z zaleceniami lekarza i w efekcie uzyskiwać lepsze rezultaty. Zwiększenie liczby dostępnych terapii, szczególnie na wcześniejszym etapie choroby, może w znacznym stopniu opóźnić negatywne skutki i występowanie powikłań cukrzycy, oraz zachować chorych w lepszym stanie zdrowia przez dłuższy czas. W przypadku rozwiązań systemowych, najważniejszą kwestią z punktu widzenia chorych na cukrzycę jest jak najmniej ograniczony i jak najwcześniej możliwy dostęp do nowych i skutecznych terapii.”

3.1 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 2021

Klasyfikacja

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy:

- Cukrzyca typu 1 — autoimmunologiczna destrukcja komórek beta trzustki, prowadząca zwykle do bezwzględnej niedoboru insuliny;
- Cukrzyca typu 2 — postępująca utrata zdolności komórek beta trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny z towarzyszącą insulinooopornością;
- Inne specyficzne typy cukrzycy:
 - genetyczne defekty czynności komórki beta;
 - genetyczne defekty działania insuliny;
 - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki;
 - endokrynopatie;

- leki i substancje chemiczne;
- infekcje;
- rzadkie postacie cukrzycy wywołane procesem immunologicznym;
- inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą.
- Hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w ciąży:
 - cukrzyca w ciąży;
 - cukrzyca ciążowa.

Źródło: *PTD 2021*

Epidemiologia

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

Źródło: *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 mieszankami insulin ludzkich i analogowych.

Źródło: OT.4330.9.2019 Ozempic

Wykaz leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2021)

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	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 niezależnie od nasilenia hiperglikemii	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	Duża	Średnia	Duża	Duża
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↑↑	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↑	↑	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↓	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↓↓	↔	↑	↓
Ryzyko hipoglikemii	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotne nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Zakażenia zewnętrznych narządów płciowych, odwodnienie, szczególnie u osób starszych
Korzystny efekt sercowo-naczyniowy			Tak**			Tak*** ^A
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek*, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Niewydolność nerek ^B

* 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;

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

^B Stosowanie poszczególnych cząsteczek zgodnie z aktualnym zapisem CHPL dotyczącym eGFR;

3.2 Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 9. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Populacja	Pacjenci z cukrzycą typu 2	Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ¹	Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować Rybelsus po pozytywnej decyzji o refundacji
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii			
Obecna liczba chorych w Polsce	„Według danych GUS w 2018 r. w Polsce było 2,9 mln dorosłych chorych na cukrzycę. w 2018 roku wśród chorych na cukrzycę było 1,3 mln dorosłych mężczyzn i 1,6 mln dorosłych kobiet.” Ponadto, ekspert oszacował rozkład częstości cukrzycy w populacji Polski: • populacja Polski: 38 54 000; • zdiagnozowani: 2 330 000 (6,0%); • niezdiagnozowani: 1 170 000 (3,0%); • całkowita liczba: 3 500 000 (9,1%); • cukrzyca typu 1: 180 000 (0,5%); • cukrzyca typu 2: 2 150 000 (5,6%).”	„Brak ogólnodostępnych danych.”	„Brak ogólnodostępnych danych.”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„W latach 2013-2018 zachorowalność na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%.”	„Brak ogólnodostępnych danych.”	„Brak ogólnodostępnych danych.”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„U około 90% chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się nadwagę lub otyłość. Potencjalnie są to osoby, które odnosiłyby korzyści ze stosowania leku będącego przedmiotem wniosku. To ilu z nich spełnia kryteria refundacyjne (z uwagi na brak ogólnodostępnych danych), jest niemożliwe do oszacowania.”	„Brak ogólnodostępnych danych.”	„Brak ogólnodostępnych danych.”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„ http://koalicyja-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf ”	„Brak ogólnodostępnych danych.”	„Brak ogólnodostępnych danych.”
Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii			
Obecna liczba chorych w Polsce	„Ok. 3,3 mln”	„Ok. 150 tys. (?)”	„Ok. 150 tys. (?)”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„265 tys.”	–	–

¹ 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.

Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Ok. 2-5%”	„Ok. 10-20%”	„Ok. 10-20%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Mapy Potrzeb. Zdrowotnych, szacunki własne (odsetek osób)”	„Szacunki własne na podstawie danych epidemiologicznych”	„Szacunek własny – jeśli pacjenci będą skłonni wydać za miesiąc leczenia kwotę po refundacji (nieznane)”
Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Oddziału Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei			
Obecna liczba chorych w Polsce	„W Polsce w 2018 r. było 2,86 mln dorosłych chorych na cukrzycę, z tego ~90% należy szacować z cukrzycą typu 2 tj. ~2,5 mln**”	„Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym ~790 tys.* + HbA1c ≥ 8% ~40% tj. ~300 tys. *** + BMI ≥ 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ~ 200 tys. ****”	–
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Rejestrowana chorobowość w okresie 2013-2017 rosła każdego roku średnio o 3,7%**”	„Nie dysponuję źródłem takich danych”	–
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„20-30%****”	„~20% ****”	„20-30%”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„*Na podstawie Raportu NFZ 2019 r. **ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY i KOSZTY NFZ – A.D. 2017 *** szacunki własne”	„*Na podstawie Raportu NFZ 2019 r. *** szacunki własne”	„Szacunki własne”

Dane NFZ

W trakcie prac nad niniejszą AWA, w celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań, pozyskano dane dotyczących liczebności populacji z baz AOTMiT zawierających dane NFZ – tj. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 Cukrzyca insulinozależna, liczby pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy insulinozależnej oraz jednocześnie rozpoznaniem E66 Otyłość, liczby pacjentów, u których zrefundowano produkty lecznicze z grupy limitowej 251.0 – Doustne leki przeciwcukrzycowe – flosyny, a także, u których zrefundowano produkty lecznicze z grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Komentarz Analityka Agencji: w AWA Ozempic² (dla wskazania identycznego z wnioskowanym) również przedstawiono dane NFZ pozyskane z baz AOTMiT. Sformułowane zapytania w obu przypadkach były tożsame. Niemniej jednak dane różniły się. Z tego względu postanowiono przedstawić zarówno dane pozyskane w trakcie prac nad niniejszą AWA oraz dane pozyskane na potrzeby prac nad AWA Ozempic (nr BIP: 298/2020).

² AWA Ozempic OT.4330.18.2020 (nr BIP: 298/2020), <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7141-298-2020-zlc>

Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 w latach 2018-2020³ – dane pozyskane z baz AOTMiT (zawierających dane NFZ) na potrzeby niniejszej AWA

Liczba pacjentów		Rok		
		2018	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: E11	ogółem	1 787 662	1 894 390	1 842 631
	≥ 18 r.ż.	1 785 355	1 892 004	1 840 506
	< 18 r.ż.	2 259	2 321	2 071
Liczba pacjentów z rozpoznaniem E11 oraz jednocześnie rozpoznaniem E66 Otyłość*	ogółem	34 622	41 274	43 247
	≥ 18 r.ż.	34 594	41 248	43 208
	< 18 r.ż.	28	26	39
Liczba pacjentów ogółem, u których zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny ⁴	kanagliflozyna	14	2 428	6 222
	dapagliflozyna	39	4 842	11 896
	empagliflozyna	nd	11 051	36 646
	co najmniej jedna z ww. substancji czynnych	53	18 321	54 764
Liczba pacjentów ogółem, u których zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1 ⁵	semaglutyd 0,25 mg	nd	nd	2 221
	semaglutyd 0,5 mg	nd	nd	2 925
	semaglutyd 1 mg	nd	nd	2 018
	semaglutyd co najmniej jedna dawka leku	nd	nd	7 164
	dulaglutyd	nd	8	4 318
	semaglutyd i/lub delaglutyd	nd	8	11 482

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

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 w latach 2017-2019 – dane pozyskane z baz AOTMiT (zawierających dane NFZ) na potrzeby AWA Ozempic (nr BIP: 298/2020)

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

³ Flozyny objęte refundacją od 01.11.2020 r. Semaglutyd i dulaglutyd refundowane od 01.01.2020 r.

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 % 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.

⁵ Wskazanie refundowane: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu

Liczba pacjentów		2017	2018	2019^	2020 I. poł.*	
zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1	semaglutyd 0,5 mg	ogółem	nd.	nd.	nd.	1 088
	semaglutyd 1 mg	ogółem	nd.	nd.	nd.	741
	semaglutyd co najmniej jedna dawka leku	ogółem	nd.	nd.	nd.	1 634
	dulaglutyd	ogółem	nd.	nd.	nd.	2 240
	semaglutyd i/lub delaglutyd	ogółem	nd.	nd.	nd.	3 826

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

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

^ Dane za okres 01.11-31.12.2019 r.; Flozyny objęte refundacją od 01.11.2020 r.

3.3 Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.3.1 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:
 - Cukrzyca.info (<http://www.cukrzyca.info.pl>);
 - The International Diabetes Federation (<http://www.idf.org>);
 - American Diabetes Association (<http://www.diabetes.org>);
 - European Association for the Study of Diabetes (<https://www.easd.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.08.2021 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.

Odnalezione rekomendacje Kolegium Lekarzy Rodzinnych opierały się na zaleceniach PTD 2019, natomiast odnaleziono zalecenia PTD z 2021 r. Podobnie zalecenia RACGP 2020 opierają się na oddzielnie opisanych zaleceniach DC 2018. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawiania szczegółowych danych z dokumentów Kolegium Lekarzy Rodzinnych oraz RACGP 2020.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 2.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2021 (Polska) Konflikt interesów: przedstawiono informacje <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania u chorych z cukrzycą. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2.</u> <u>Najważniejsze rekomendacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. [A] • Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich efekt sercowo-naczyniowy, nerkowy, skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. [E] • Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowego stężenia HbA1c, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–6 miesięcy. [A] • W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takich przypadkach należy oprócz metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń — flozyny lub agonistów receptora GLP-1. [A] Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii. • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensywnej kacji leczenia powinno się stosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. [A] • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A] • U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, a w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A] • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w stopniowo intensyfikowanych modelach jest wskazana u wielu osób z cukrzycą typu 2. [B] • Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E] <p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2</u> 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 osiągana docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c, należy przejść po 3–6 miesiącach do kolejnego etapu.</p> <p><u>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</u> 1. Rozpoczęcie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z monoterapią metforminą; • aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki; • w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitor DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-g (pioglitazonu); w takiej sytuacji leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-g nie należy stosować u osób z niewydolnością serca; • skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jego stosowania; • w uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takich

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przypadkach należy oprócz metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń — flozyny lub agonistów receptora GLP-1. Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii.</p> <p>2. Intensyfikacja terapii lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR-g. Wybór leku na tym wczesnym etapie powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważyć obie grupy leków, a w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i niektórymi flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków 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-g. Przy ograniczonej refundacji nowych leków przeciwhiperglikemicznych w Polsce grupami leków najłatwiej dostępnymi pod względem ekonomicznym są pochodne sulfonylomocznika i agonista PPAR-g; • modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i 2 innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-g. Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach co na wcześniejszym etapie oraz na ogólnych zasadach kojarzenia leków przeciwhiperglikemicznych. <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście od monoterapii do leczenia insuliną z pominięciem etapów pośrednich.</p> <p>3. Intensyfikacja insulinoaterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i insulinoaterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długo działający, analog ultradługo działający) (...)] z kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze lub otyłości; • modyfikacja stylu życia i insulinoaterapia złożona z rekomendowaną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (inkretyny, pioglitazonu, flozyny) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadmiernej masie ciała.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Miażdżycowa choroba CV, niewydolność skurczowa serca, przewlekła choroba nerek, bardzo wysokie ryzyko CV związane z licznymi czynnikami ryzyka CV</p> <p>+</p> <p>Dodaj inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1</p> <p>Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu</p> <p>Rozważ dodanie jednego, a następnie drugiego leku innej klasy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonista receptora GLP-1 • Inhibitor SGLT-2 • Inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • Insulina bazowa <p>-</p> <p>Kontynuacja monoterapii metforminą</p> <p>Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu</p> <p>Inhibitor SGLT-2 Inhibitor DPP-4 PSM Agonista receptora GLP-1 TZD</p> <p>Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu</p> <p>Rozważ dodanie jednego, a następnie drugiego leku innej klasy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonista receptora GLP-1 • Inhibitor SGLT-2 • Inhibitor DPP-4 • PSM • TZD • Insulina bazowa <p>Jeżeli HbA_{1c} powyżej celu</p> <p>Insulina bazowa (jeżeli nie została wcześniej wdrożona) lub insulinoterapia złożona w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1</p>
<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</p>

Rysunek 1. Algorytm leczenia – pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni metforminą

Siła zaleceń i jakość dowodów:

System klasyfikacji dowodów z badań naukowych (na podstawie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego)

A - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:

- Dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej,
- Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych;

Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:

- Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej,
- Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych.

B - Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:

- Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru,
- Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych.

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control).

C - Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:

- 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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><i>Źródło finansowania: ESC</i></p>	<p>istotnej hipoglikemii lub innych działań niepożądanych. U chorych starszych może być właściwa mniej restrykcyjna docelowa wartość HbA1c <8,0% (<64 mmol/mol) lub ≤9,0% (≤75 mmol/mol).</p> <p>Leczenie obniżające glikemię w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD) lub z bardzo dużym / dużym ryzykiem sercowo – naczyniowym (CV), w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). • Empagliflozyna jest zalecana u chorych ze współwystępującą CVD, w celu redukcji ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). • Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). • Liraglutyd jest zalecany u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). • Saksagliptyny nie zaleca się u chorych obciążonych dużym ryzykiem HF. • Należy rozważyć stosowanie metforminy u chorych z nadwagą, u których nie występuje CVD lub którzy są obciążeni umiarkowanym ryzykiem CV (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C). • Kontrolę glikemii 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> <p><i>Klasa zaleceń</i></p> <p><i>I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne;</i></p> <p><i>II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne;</i></p> <p><i>IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu;</i></p> <p><i>IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie;</i></p> <p><i>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</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych naukowych</i></p> <p><i>A - dane pochodzące z liczych badań z randomizacją lub z metaanaliz;</i></p> <p><i>B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji;</i></p> <p><i>C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów;</i></p>
<p>WHO 2020 (międzynarodowe) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnozy oraz leczenia cukrzycy typu 2</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 glukemii poprzez dietę i aktywność fizyczną.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><i>Źródło finansowania: US Centers for Disease Control and Prevention</i></p>	<p>2. Sulfonylomocznik 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 sulfonylomocznika pod względem kontroli glikemii i długoterminowych wyników leczenia jako leczenia początkowe.</p> <p>Intensyfikacja leczenia:</p> <p>Metformina i pochodna sulfonylomocznika drugiej generacji (najlepiej gliklazyd). Pacjentom z hiperglikemią i objawami choroby należy podać pochodną sulfonylomocznika lub skierować na leczenie insuliną.</p> <p>W przypadku braku kontroli glikemii za pomocą metforminy i sulfonylomocznika 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: brak informacji</i></p>
<p>ADA/EASD 2019 (międzynarodowe) Konflikt interesów: przedstawiono informacje <i>Źródło finansowania: ADA i EASD</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z hiperglikemią w przebiegu cukrzycy typu 2</u></p> <p>Wytyczne uzależniają dobór leków przeciwcukrzycowych w zależności od występowania powikłań naczyniowych cukrzycy (choroby układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycowej choroby nerek), których obecność stanowi wskazanie do włączenia inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy. W przypadku wartości HbA1c powyżej normy, zaleca się stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy. Takie postępowanie jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.</p> <p>Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność chorób współistniejących, ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała; a także bezpieczeństwo, tolerancję i koszty. Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glikemii wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.</p> <p>Współwystępująca choroba sercowo-naczyniowa (CVD) jest silnym wskazaniem do leczenia agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2</p> <p>U osób wysokiego ryzyka decyzja o leczeniu za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 w celu redukcji wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, śmierci z powodów sercowo-naczyniowych lub nasilenia przewlekłej choroby nerek powinna być rozważana niezależnie od początkowej wartości HbA1c lub indywidualnej docelowej wartości HbA1c.</p> <p>U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (np. zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG, niedokrwienie mięśnia sercowego lub rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych), gdzie wystąpienie poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest największym zagrożeniem, poziom dowodów na uzyskanie korzyści w tym zakresie jest największy w przypadku stosowania agonistów receptora GLP-1.</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, można również rozważyć stosowanie agonistów receptora GLP-1 także u chorych bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, przy obecności wskaźników wysokiego ryzyka, w szczególności wieku ≥ 55 lat oraz zwężenie tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych $> 50\%$, przerost lewej komory, $eGFR < 60 \text{ ml min}^{-1} [1,73 \text{ m}]^{-2}$ lub a buminuria.</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 ($eGFR 30 \text{ do } \leq 60 \text{ ml min}^{-1} [1,73 \text{ m}]^{-2}$ 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: brak informacji</i></p>
<p>IDF 2017 (międzynarodowe) Konflikt interesów: przedstawiono informacje <i>Źródło finansowania: IDF</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące zalecanej praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu drugiego w ramach podstawowej opieki zdrowotnej</u></p> <p>Metformina w monoterapii jest lekiem pierwszego wyboru. W przypadku jej nietolerancji zaleca się inne leki obniżające stężenie glukozy, pochodne sulfonylomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu / gliburydu), 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od skojarzenia metforminy i innego leku obniżającego stężenie glukozy, gdy wyjściowa wartość HbA1c wynosi od 1% do 2% powyżej docelowej wartości. Preferowanymi kombinacjami może być metformina plus pochodne sulfonilomocznika (z wyjątkiem glibenklamidu / gliburydu), inhibitor DPP4 lub inhibitor SGLT2.</p> <p>Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od zastosowania samej insuliny lub w połączeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy u niestabilnych chorych, z objawami ostrej dekompensacji (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 / gliburydu), inhibitor DPP4 lub inhibitor SGLT2. Można również zastosować inhibitory α-glukozydazy. Agonista receptora GLP1 jest zalecany, jeśli priorytetem jest utrata masy ciała, a lek jest niedrogi.</p> <p>Zaleca się uwzględnienie profilu pacjenta (wiek, masa ciała, powikłania i czas trwania choroby) przy wyborze najlepszego leku obniżającego stężenie glukozy.</p> <p>Terapia trójlekowa jest zalecana w przypadku niedostatecznej efektywności leczenia dwoma lekami. Najczęściej wybieranym lekiem w przypadku niewystarczającej skuteczności terapii dwulekowej jest insulina bazowa. Agonista receptora GLP-1 może być rozważony w przypadku niewystarczającej redukcji masy ciała. Terapia trójlekowa złożona z leków doustnych może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną.</p> <p>Empagliflozyna, kanagliflozyna oraz długodziałający agonista receptora GLP1 (liraglutyd i semaglutyd) wykazały znaczące zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, co może zostać uwzględnione przy wyborze leku obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p>
<p>ADA 2021 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje <i>Źródło finansowania:</i> ADA</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego glikemii u pacjentów z cukrzycą</p> <p>Metformina zalecana jest jako preferowany lek rozpoczynający leczenie cukrzycy typu 2. (siła zaleceń A)</p> <p>Terapia metforminą powinna być kontynuowana dopóki jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana; inne leki, włączając w to insulinę, powinny być dołączane do terapii metforminą. (siła zaleceń A)</p> <p>Wczesne zastosowanie terapii skojarzonej w celu przedłużenia czasu do niepowodzenia leczenia można rozważyć u niektórych pacjentów jako rozpoczęcie leczenia. (siła zaleceń A)</p> <p>Wczesne wprowadzenie insuliny powinno być rozważone, jeśli istnieją dowody na utrzymujący się katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1c (>10% (86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi (≥ 300 mg/dl [16,7 mmol/l]) są bardzo wysokie. (siła zaleceń E)</p> <p>Przy wyborze leku należy kierować się stanem pacjenta i uwzględnić jego wpływ na schorzenia sercowo-naczyniowe i choroby nerek, ewentualną skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt, ryzyko działań niepożądanych i preferencje pacjentów. (siła zaleceń E)</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub wskaźnami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca, rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy jako część schematu leczenia obniżającego poziom glukozy z uwzględnieniem czynników specyficznych dla pacjenta. (siła zaleceń A)</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli to możliwe, zamiast insuliny preferowany jest agonista GLP-1. (siła zaleceń A)</p> <p>Nie należy opóźniać intensyfikacji leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają celów terapii. (siła zaleceń A)</p> <p>Schemat leczenia powinien podlegać regularnej ocenie (co 3 –6 miesięcy) i być dostosowany tak, aby uwzględnić określone czynniki wpływające na wybór leczenia (siła zaleceń E)</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> jak przy PTD 2020</p>
<p>AACE/ACE 2020 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące algorytmu postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2</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 przeciwhiperglikemiczną; 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 przeciwhiperglikemiczną w dawkach od 1000 do 2000 mg / dobę. Jej działanie jest dość trwałe, a także zapewnia bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>Agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) posiadają silne właściwości obniżania stężenia HbA1c, leczenie nimi jest zwykle związane z utratą masy ciała oraz redukcją lipidów i ciśnienia krwi.</p> <p>Leczenie początkowe: u pacjentów z cukrzycą o niedawnym początku lub łagodną hiperglikemią (HbA1c <7,5%) zaleca się modyfikację stylu życia i metforminę.</p> <p>U pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i / lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 o udowodnionych korzyściach w przypadku takich chorób. Inne akceptowalne alternatywy dla metforminy w terapii początkowej obejmują inhibitory DPP-4 i tiazolidynodion. inhibitor alfa-glukozydazy, sulfonilomocznik w monoterapii dla wybranych pacjentów</p> <p>Etap II (HbA1c $\geq 7,5\%$-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): terapia skojarzona: jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy (jeśli nie jest przeciwwskazana) i innego leku w kolejności od</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, DPP-4, tiazolidynodion, 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 hiperglikemicznych) szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych przy zastosowaniu 3 leków jest niższa. Niemniej podanie agonisty receptora GLP-1 jako trzeciego leku może być skuteczne.</p> <p>Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p>
<p>ACP 2017/2018 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: ACP</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Wytyczne podkreślają rolę indywidualnego podejścia do leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Leczenia powinno przyczynić się do osiągnięcia poziomu HbA1c 7%-8%. Zmniejszenie intensyfikacji leczenia farmakologicznego rozważyć należy, jeżeli HbA1c $<$ 6,5%. Celem leczenia pacjentów powinno być zmniejszenie objawów hiperglikemii. Należy unikać brania pod uwagę tyko 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 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> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka – przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań; • Umiarkowana – umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić • Niska – zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego • Bardzo niska - bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego. <p><i>Siła zaleceń</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Silne zalecenie dotyczące korzystania z interwencji; • Słaba rekomendacja dotycząca korzystania z interwencji; • Słabe zalecenia przeciwko korzystaniu z interwencji; • Silne zalecenie przeciwko korzystaniu z interwencji
<p>NICE 2020 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2</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 HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego proggu, 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> 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%] HbA1c i utrata masy ciała o co najmniej 3% względem początkowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy).</p> <p>GLP-1 w połączeniu z insuliną można podawać wyłącznie przy kontroli specjalisty.</p> <p>Zalecenia NICE dotyczące inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), mimetyków glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i pochodnych 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>ADS 2020 (Australia)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>	<p>Wytyczne dotyczące algorytmu postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2</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 HbA1c nie zostanie osiągnięty po 3 miesiącach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Druga linia leczenia: przy wyborze leku drugiego rzutu należy kierować się względami klinicznymi (obecność lub wysokie ryzyko choroby układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, hipoglikemii), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami. Zalecane są inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, sulfonilomoczn. GLP-1, alternatywnie insulina i rzadziej stosowane akarboza lub tiazolidynodion. Trzecia linia leczenia: należy podać dodatkowy lek doustny lub GLP-1 lub insulinę. Przy wyborze leku trzeciego rzutu należy kierować się względami klinicznymi, jak powyżej. Uwaga: kombinacje niezatwierdzone przez PBS obejmują GLP-1 z SGLT-2 lub GLP-1 z insuliną. Należy rozważyć odstawienie jakiegokolwiek leku drugiej linii, który nie zmniejszył HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne. Zalecane leki jak przy drugiej linii leczenia. <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli stosujesz metforminę + 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 HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne. <p>W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem / rozpoznaną CVD badania wykazały poprawę poważnych niepożądanych sercowo-naczyniowych punktów końcowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) / HF podczas stosowania SGLT-2, GLP-1 oraz metforminy.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p>
<p>DC 2018 aktualizacja 2020 (Kanada)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p><i>Źródło finansowania: brak</i></p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Leczenie osób z cukrzycą typu 2</p> <ol style="list-style-type: none"> W momencie rozpoznania należy rozpocząć leczenie od interwencji behawioralnej (B, 2) a następnie zadbać o przestrzeganie zaleceń. Jednocześnie można rozpocząć terapię metforminą (C, konsensus); Jeżeli interwencja behawioralna nie spowodowała osiągnięcia kontroli glikemii w ciągu 3 miesięcy, należy rozpocząć terapię lekami przeciwhiperqlikemicznymi, w celu obniżenia ryzyka komplikacji m kronaczyniowych (A, 1A). Nowo zdiagnozowani pacjenci: terapią pierwszego rzutu jest metformina z uwagi na: niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała (A, 1A) oraz duże doświadczenie w stosowaniu (D, konsensus); 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 osiągnięcia docelowych wartości HbA1c. (B, 2 dla SGLT2i i DPP4i); Osoby z dekompenacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinny otrzymywać insulinę z metforminą lub bez metforminy w celu uzyskania kontroli glikemii/cukrzycy (D, konsensus); Kontrola glikemii, parametry kardiologiczne oraz nerki powinny być regularnie kontrolowane (minimum co roku). Należy skutecznie wdrożyć i nadzorować interwencje behawioralną. Należy ocenić poziom przestrzegania zaleceń oraz compliance stosowanej terapii (D, konsensus); Pacjenci, u których stosowane leki nie pozwalają na osiągnięcie docelowej wartości HbA1c: 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). Jeśli docelowy poziom glikemii nie został osiągnięty lub zmienił się ogólny stan chorego, należy dodać do stosowanej terapii lek z innej klasy lub zastąpić nim jeden z dotychczas stosowanych. Wybór powinien być zindywidualizowany (B, 2). 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: <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).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>9. U dorosłych chorych bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania leku inkretynowego (inhibitor 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>10. U dorosłych chorych z dekomensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (D, konsensus).</p> <p>11. Insulina może być stosowana w dowolnym momencie leczenia (D, konsensus). 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>12. U dorosłych chorych leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (D, konsensus):</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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); o 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); o 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>13. W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej w celu poprawy kontroli glikemii (B, 2).</p> <p>14. 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>15. 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>16. 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>17. U chorych z nadwagą lub otyłością przy wyborze farmakoterapii należy wziąć pod uwagę wpływ leków przeciwhiperglikemicznych na masę ciała (D, konsensus).</p> <p>Podsumowanie wytycznych dla populacji docelowej – komentarz analityka Agencji</p> <p>U chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, u których nie można osiągnąć docelowych wartości glikemii przy zastosowaniu istniejących leków przeciwhiperglikemicznych i przy eGFR > 30 ml / min / 1,73 m², w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych należy dodać lek przeciwhiperglikemiczny o udowodnionej skuteczności (A, 1A dla empagliflozyny i liraglutynu; C, 2 dla kanagliflozyny). Zaleca się też u tych chorych inhibitor SGLT-2 z wykazaną redukcją hospitalizacji z powodu niewydolności serca w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zawału serca (B, 2 dla empagliflozyny; C, 2 dla kanagliflozyny) a także inhibitor SGLT-2 o udowodnionych korzyściach dla nerek w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii (B, 2 dla empagliflozyny; C, 3 dla kanagliflozyny).</p> <p>Semaglutyd otrzymał zgodę Health Canada po opublikowaniu tych wytycznych, stąd nie jest tutaj wymieniany.</p> <p><i>Słowa zaleceń i jakość dowodów (badania dotyczące leczenia i zapobiegania):</i></p> <p><i>A/A1 - Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości RCT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kompleksowe wyszukiwanie dowodów; • autorzy unikali stronniczości przy wyborze artykułów do włączenia; • autorzy ocenili każdy artykuł pod względem ważności; • jasne wnioski poparte danymi i odpowiednimi analizami; <p><i>LUB</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednio zaprojektowane RCT z wystarczającą mocą, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy • pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych • kontynuacja co najmniej w 80% zakończona • pacjenci i badacze byli zaślepieni na leczenie • wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik zainteresowania <p><i>A/1B - nierandomizowane badanie kliniczne lub badanie kohortowe z niepodważalnymi wynikami;</i></p> <p><i>B/2 - RCT lub systematyczny przegląd, który nie spełnia kryteriów poziomu 1;</i></p> <p><i>C/3 - Badanie kliniczne bez randomizacji lub badanie kohortowe; systematyczny przegląd lub metaanaliza badań poziomu 3;</i></p> <p><i>D/4 – inne;</i></p>
SIGN 2017 Konflikt interesów: przedstawiono informacje	<u>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego w leku uzyskania kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Źródło finansowania: brak	<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 sulfonilomocznika.</p> <p>U osób z rozpoznaną chorobą układu krążenia, należy rozważyć zastosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (obecnie liraglutyd), które mają udowodnione korzyści sercowo-naczyniowe.</p> <p>Pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2 należy rozważyć jako leczenie uzupełniające drugiego rzutu do innych terapii doustnych oraz w potrójnej terapii doustnej (pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon, inhibitory DPP-4, GLP-1).</p> <p>Terapię agonistą receptora GLP-1 należy rozważyć u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg / m² (lub odpowiednik skorygowany o pochodzenie etniczne) w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub oba) jako 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>

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ACE – American College of Endocrinology; ACP – American College of Physicians; ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. acute coronary syndrome); ADA – American Diabetes Association; ADS – Australian Diabetes Society; BMI – indeks masy ciała (ang. body mass index); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; CV – układ sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular); CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease); DC – Diabetes Canada; DPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy; EASD – European Association for the Study of Diabetes; eGFR – oszacowana wiekość 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 kotransportera 2 glukozy (ang. sodium-glucose co-transporter-2); SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. urinary albumin-to-creatinine ratio); WHO – World Health Organization

Rekomendacje polskie (PTD 2021), 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.

W 10 (PTD 2021, ESC/EASD 2019, ADA/EASD 2019, IDF 2017, ADA 2021, AACE/ACE 2020, NICE 2020, ADS 2020, DC2018/2020, SIGN 2017) wytycznych przedstawiono zalecenia odnoszące się do preparatów z grupy agonistów receptora GLP-1, natomiast w 2 (ESC/EASD 2019 i IDF 2017) wskazano bezpośrednio zalecenia dla semaglutydu. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do formy podania przedmiotowej substancji.

Preparaty agonistów receptora GLP-1 są zalecane w większości odnalezionych wytycznych do stosowania u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje otyłość oraz u pacjentów z zdiagnozowanym ryzykiem sercowo naczyniowym.

Większość wytycznych odnosi się do możliwości zastosowania agonistów receptora GLP-1 w przypadku otyłości pacjentów:

- Według PTD 2021 agoniści receptora GLP-1 preferowani są już na początkowym etapie leczenia przy nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania, u osób z nasiloną otyłością.
- SIGN zaleca GLP-1 u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg / m² (lub odpowiednik skorygowany o pochodzenie etniczne) w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub oba) jako terapia trzeciego lub czwartego rzutu, gdy nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii za pomocą tych leków.
- NICE zaleca stosowanie agonisty receptora GLP-1 dopiero w przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej innymi lekami, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z:
 - BMI ≥ 35 kg/m² lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością lub

- o BMI < 35 kg/m², oraz dla których terapia insulinowa miałyby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utrata masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom współistniejącym z otyłością.

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

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

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 flozynomami i/lub agonistami receptora GLP-1 u każdego pacjenta powyżej celu terapeutycznego lub schorzeniami towarzyszącymi: miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową.
- Według ADA/EASD decyzja o leczeniu za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT2 w celu redukcji wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, śmierci z powodów sercowo-naczyniowych lub nasilenia przewlekłej choroby nerek powinna być rozważana niezależnie od początkowej wartości HbA1c lub indywidualnej docelowej wartości HbA1c. Wytyczne ADA/EASD wskazują, że u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, w terapii skojarzonej z metforminą preferowane są leki z grupy agonistów receptora GLP-1. Dodatkowo ADA/EASD zaleca w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego stosowanie agonistów receptora GLP-1 także u chorych bez potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej, przy obecności wskaźników wysokiego ryzyka.
- Wytyczne ESC/EASD zalecają stosowanie semaglutydu u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (CV), w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV oraz u chorych z niewydolnością serca, a także przy eGFR >30 ml/min/1,73 m².
- Wytyczne SIGN 2017 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.
- W opinii IDF z 2017 r. m.in. długodziałający agoniści receptora GLP1 (liraglutyd i semaglutyd) wykazały znaczące zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych co może zostać uwzględnione przy wyborze leku obniżającego stężenie glukozy u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego
- Wytyczne 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.
- Zalecenia AACE/ACE z 2020 r. wskazują, iż u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i /lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 jako alternatywę dla metforminy.
- Wytyczne australijskie ADS z 2020 r. zalecają stosowanie agonistów receptora GLP-1 w leczeniu skojarzonym w drugiej i trzeciej linii leczenia a także zamiast DPP-4 (z uwzględnieniem obecności lub wysokiego ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, hipoglikemii), z uwagi na to, że w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem / rozpoznaną CVD badania wykazały poprawę poważnych niepożądanych sercowo-naczyniowych punktów końcowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca podczas stosowania SGLT-2, GLP-1 oraz metforminy.

Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia w terapii dwu- (PTD, SIGN, AACE/ACE) i trójlekowej (PTD, AACE/ACE) oraz insulinoterapii prostej i złożonej (PTD, AACE/ACE 2020, ADS 2020, SIGN 2017). Terapię agonistą receptora GLP-1 należy także rozważyć jako alternatywę dla insuliny u osób, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie

glukozy było niewystarczające (SIGN 2017). Również wytyczne ADA 2021 wskazują, że zamiast insuliny preferowane jest zastosowanie agonisty GLP-1.

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

3.3.2 Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie diabetologii	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska- Ziółkiewicz, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz Oddziału Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego im. Franciszka Raszei
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny klinicznie punkt końcowy	<ul style="list-style-type: none"> „Choroby układu sercowo-naczyniowego. Makroangiopatia (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu). Mikroangiopatia (retinopatia, neuropatia, nefropatia). Niewydolność nerek, do krańcowej niewydolności nerek. Uposledzeniu wzroku, mogące prowadzić do ślepoty włącznie; Owrzodzenia, mogące prowadzić do amputacji kończyny.” 	<ul style="list-style-type: none"> „Incydent sercowo-naczyniowy (zawał serca, udar mózgu); Niewydolność serca (stopień III i IV wg NYHA). Niewydolność nerek; Retinopatia/makulopatia cukrzycowa.” 	<ul style="list-style-type: none"> „Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu) zakończone lub niezakończony zgonem; Przedwczesny zgon z jakiegokolwiek powodu epizody hipoglikemii; amputacje z powodu zespołu stopy cukrzycowej;”
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	–	<ul style="list-style-type: none"> „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.” 	<ul style="list-style-type: none"> „Cukrzyca typu 2 źle kontrolowana metabolicznie indukuje u pacjenta objawy hiperglikemii m.in. zmęczenie, poliurię, polidypsję. Przewlekła hiperglikemii prowadzi do rozwoju i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy. Odczuwanym przez chorego powikłaniem jest m.in. postać bólowa neuropatii cukrzycowej.”
Aktualnie stosowane technologie medyczne		<p>„Analogi peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1), stosowane domięśniowo. Na rynku dostępne są dwa rodzaje preparatów: stosowane codziennie i raz w tygodniu.</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> brak danych.</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> wskazanie refundacyjne analogiczne, jak w przypadku leku będącego przedmiotem wniosku.</p>	<p>„Pochodne sulfonilomocznika</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> Ok. 45%</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> Ok. 30-40%</p> <p><u>Technologia najtańsza:</u> ✓</p> <p><u>Krótkie uzasadnienie:</u> większość leków z tej klasy, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe (oprócz gliklazydu, który wpływa też na białkomocz).”</p>	<p>„Analog GLP-1 w iniekcji podskórnej raz dziennie</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> pośrednio: analiza łącznie rynek terapii pełnopłatnych oraz refundowanych, w połowie roku 2021 analogi GLP-1 odpowiadały za 1% wolumenu oraz za 7% wartości sprzedaży na rynku leków przeciwhiperglikemicznych.</p> <p><u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> umniejszenie o ~20%.</p> <p><u>Technologia najsukuteczniejsza:</u> ✓</p>

	<p><u>Krótkie uzasadnienie:</u> analogi ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), charakteryzują się homologią z ludzkim GLP-1. Receptory GLP-1 występują w trzustce, mózgu, sercu, naczyniach krwionośnych, układzie immunologicznym i nerkach. GLP-1 działają wielokierunkowo w zakresie regulowania łaknienia, stężenia glukozy oraz czynności układu sercowo-naczyniowego. Analogi GLP-1 w sposób zależny od stężenia glukozy regulują trzustkowe wydzielanie insuliny i glukagonu. Leki te poprawiają kontrolę glikemii przez zmniejszenie stężenia glukozy we krwi również przez opóźnienie w niewielkim stopniu opróżnienia żołądka. Podczas leczenia analogami GLP-1 szybkość wydzielania insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest porównywalna do szybkości wydzielania insuliny u osób zdrowych. Leki te podczas hipoglikemii zmniejszają wydzielanie insuliny, nie osłabiając wydzielania glukagonu. Analogi GLP-1 zmniejszają masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania łaknienia, również na pokarmy wysokotłuszczowe. Analogi GLP-1 zmniejszają ryzyko progresji chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zmniejszają śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową.”</p>	<p>„Pioglitazon <u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> Ok. 2% <u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> Ok. 2% <u>Krótkie uzasadnienie:</u> przeciwwskazany w niewydolności serca, reedukacja dawki w niewydolności nerek.”</p>	<p><u>Krótkie uzasadnienie:</u> uzasadnienie j.w. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2021.”</p>
		<p>„Inhibitor DPP-4 (dipeptydylo – peptydazy typu 4) <u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> Ok. 2-4% <u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> Ok. 2-3% <u>Krótkie uzasadnienie:</u> brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, saksa- i alogliptyna zwiększają ryzyko niewydolności serca, redukują białkomocz, ale nie hamują spadku eGFR.”</p>	
	<p>„Inhibitory SGLT2 <u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> brak danych. <u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> wskazanie refundacyjne analogiczne, jak w przypadku leku będącego przedmiotem wniosku. <u>Krótkie uzasadnienie:</u> Inhibitory SGLT2 hamują w nerkach wchłanianie zwrotne glukozy z moczem, powodując glukozurię (cukromocz), czyli wydalanie glukozy wraz z moczem, co</p>	<p>„Agoniści receptora dla GLP-1 <u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> <1,0%. <u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> ~2% (w zależności od ustalonej ceny po refundacji) <u>Technologia najskuteczniejsza:</u> ✓ <u>Krótkie uzasadnienie:</u> sema- i dulglutyd zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i białkomocz, ale nie hamują spadku eGFR, nie mają wpływu na wydolność serca.”</p>	<p>„Analog GLP-1 w iniekcji podskórnej raz w tygodniu <u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> pośrednio: analiza łącznie rynek terapii pełnopłatnych oraz refundowanych, w połowie roku 2021 analogi GLP-1 odpowiadały za 1% wolumenu oraz za 7% wartości sprzedaży na rynku leków przeciwhiperlipidemicznych. <u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> umniejszenie o ~20%. <u>Technologia najskuteczniejsza:</u> ✓ <u>Krótkie uzasadnienie:</u> sema- i dulglutyd zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe i białkomocz, ale nie</p>

	<p>przekłada się na zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy krwi. Niektóre leki z grupy inhibitorów SGLT2 zmniejszają ryzyko progresji chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zmniejszą śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Leki te są preferowane w pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca.”</p>	<p>„Inhibitory SGLT-2 <u>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie:</u> Ok. 2-3% <u>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:</u> Ok. 4-7% <u>Technologia najsukuteczniejsza:</u> ✓ <u>Krótkie uzasadnienie:</u> 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-).”</p>	<p>hamują spadku eGFR, nie mają wpływu na wydolność serca.”</p>
<p>Możliwości nadużyć / niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p>	<p>„Nadużycia zastosowania leku będącego przedmiotem wniosku, mogą mieć związek z próbami zastosowania w/w preparatu u pacjentów bez cukrzycy, w celu zmniejszenia masy ciała.”</p>	<p>„Problemem może być niewłaściwa interpretacja wskazań refundacyjnych (aczkolwiek w tym przypadku punkt odcięcia w zakresie HbA1c jest jasno określony, podobnie jak obecnie obowiązujące kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego). Problemem odwrotnym może być niestosowanie leku (inercja terapeutyczna, nieznanomość leku) u pacjentów, którzy kryteria refundacyjne spełniają.”</p>	<p>„W związku z ograniczeniami refundacyjnymi nieznanomość tych kryteriów przez lekarzy, może być powodem niezamierzonego błędu wypisania leku, jako refundowanego, osobie poza wskazaniami do refundacji.”</p>
<p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>„Grupą pacjentów, dla których lek będący przedmiotem wniosku, może przynieść korzyści są osoby otyłe bez cukrzycy. Wydaje się jednak, że w tej grupie osób korzyści będą mniejsze niż w przypadku pacjentów z cukrzycą we wskazaniu będącym przedmiotem tego opracowania.”</p>	<p>„Na podstawie analizy cyklu badań Pioneer można przyjąć, że największą korzyść odniosą osoby z otyłością (począwszy od BMI 30 kg/m²), oraz ≥2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub jawną chorobą sercowo-naczyniową. W badaniu PIONEER-6 doustny semaglutyd co prawda nie zmniejszył znamienne ryzyka złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, ale znamienne obniżył ryzyko zgonu sercowonaczyniowego i zgonu ogółem. W badaniu PIONEER-2 skuteczniej redukował masę ciała niż empagliflozyna. W wieloletniej cukrzycy, dodany do insuliny efektywnie poprawiał kontrolę glikemii w sposób zależny od dawki, był bezpieczny u osób z niewydolnością nerek (badania PIONEER-8 i PIONEER-6). Ze względu na znikome ryzyko hipoglikemii korzyść mogą odnieść osoby starsze, leczone nieskutecznie lekami doustnymi ± insulina</p>	<p>„Doustny semaglutyd w dawkach 3 mg, 7 mg, 14 mg oceniany był pod względem efektywności i bezpieczeństwa w projekcie badań klinicznych (RCT) PIONEER. Wykazano korzystny wpływ doustnego semaglutylu na wyrównanie glikemii, redukcję masy ciała w monoterapii (PIONEER1), w skojarzeniu z metforminą porównanie z komparatorem empagliflozyną (PIONEER2), porównanie semaglutylu doustnego z sitagliptyną, oba leki w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i sulfonylomocznikiem (PIONEER3), porównanie doustnego semaglutylu z analogiem GLP-1 podawanym w codziennej iniekcji (liraglutylem) i placebo, wszystkie w skojarzeniu z metforminą lub metforminą i flozyną (PIONEER4), doustny semaglutyd dołączony do insuliny bazowej lub terapii skojarzonej metformina + insulina bazowa (PIONEER5), semaglutyd doustny vs. Placebo, oba w skojarzeniu z</p>

		bazowa. Doustny semaglutyd może też być alternatywą dla pacjentów obawiających się terapii iniekcyjnej przy użyciu agonistów receptora GLP-1."	<p>insuliną z metforminą lub bez metforminy (PIONEER8). Niezależnie od opcji terapeutycznej pozwalającej w elastyczny sposób indywidualizować terapię cukrzycy typu 2 z korzyścią dla pacjenta. Ocena wpływu doustnego semaglutydu na zdarzenia sercowo-naczyniowe była dokonana w badaniu PIONEER6, w którym potwierdzono bezpieczeństwo doustnego semaglutydu.</p> <p>Wskazania refundacyjne: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – wyodrębniają taką subpopulację, która w badaniach RCT odniosła największe korzyści.</p> <p>Doustny semaglutyd daje możliwość zastosowania terapii analogiem GLP-1 u pacjentów z igłofobią, dla których dokonanie iniekcji jest wielkim stresem."</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Brak danych”	„Na chwilę obecną wydaje się, że nie ma takich populacji (w oparciu o analizy wyników wszystkich badań programu PIONEER). Niemniej obserwacje "real-world" mogą wskazać subpopulacje, które nie odnoszą korzyści z terapii doustnym semaglutydem (jak też te, które odnoszą dodatkowe korzyści)."	„Chorzy na cukrzycę z normową, z dobrze wyrównaną glikemią i nie wyższym niż umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym."
Inne uwagi	–	<p>„Ostatnie lata przyniosły ważne zmiany paradygmatu leczenia cukrzycy typu 2 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 sercowonaczyniowego; • Ryzyko hipoglikemii (preferencja leków o niskim ryzyku wywołania hipoglikemii – w tym kontekście insulina i pochodne sulfonylomocznika działają najmniej korzystnie); • Środki finansowe; • Ryzyko działań niepożądanych; 	<p>„Analizy przepisywanych zgodnie z zasadami refundacyjnymi analogów GLP-1 oraz inhibitorów analogów GLP-1, po roku od refundacji wskazuje, że liczba chorych korzystających z terapii jest mniejsza niż pierwotnie szacowano. Poszerzenie wskazań refundacyjnych dla analogów GLP-1 o udowodnionych korzyściach zdrowotnych pozwoli lepiej realizować zalecenia kliniczne, które opierają się o twarde dowody naukowe wskazujące, że inwestycja w dobre leczenie to najlepsza prewencja kosztochłonnych powikłań cukrzycy.</p> <p>Oceniana technologia we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wydaje się rozsądnym rozwiązaniem dla tych chorych, którzy odniosą korzyść wykazaną w badaniach klinicznych zmierzoną redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego."</p>

		<p>Doustny semaglutyd wpisuje się w ten paradygmat odchodzenia od glukocentryczności i przenoszenia 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 wywołania hipoglikemii. Oczywiście efektywnie przy tym obniżają też HbA1c jako terapia dodana do różnych modeli terapeutycznych. Dzięki tym efektom redukują ryzyko rozwoju zaawansowanych powłok cukrzycy, szczególnie ze strony dużych naczyń, mających bardzo istotny udział w kosztach jej leczenia.”</p>	
--	--	---	--

3.4.3 Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono do dwóch organizacji reprezentujących pacjentów z prośbą o opinię. Otrzymano jedną opinię – Pani Anny Śliwińskiej, Prezes Zarządu Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków (PSD). Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 14. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

Reprezentant organizacji pacjentów/Pytania	Anna Śliwińska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
<p>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane z cukrzycą typu 2 i dynamiką jej przebiegu z punktu widzenia chorego.</p>	<p>„Cukrzyca typu 2 powoduje szereg bardzo uciążliwych i obciążających chorego objawów związanych z jednej strony z samą chorobą, z drugiej strony ze stosowanym leczeniem przeciw cukrzycowym. Im dłużej trwa sama choroba i im bardziej intensywne leczenie stosuje chory, tym bardziej objawy mogą być dla niego dotkliwe. Chorzy na cukrzycę obawiają się nie tylko powikłań choroby takich jak wzrost poziomu cukru we krwi, powodujący złe samopoczucie ograniczające normalne funkcjonowanie, ale również bardziej poważnych powikłań takich jak zawały, udary, utrata wzroku, nefropatia czy amputacje kończyn.</p> <p>Im bardziej zaawansowana jest cukrzyca, tym bardziej złożonych form terapii wymaga (stosowania równoczesnego większej liczby leków, częstszych, kilkukrotnych w ciągu dnia podań, częstego monitorowania glikemii etc.). Stąd pacjenci bardzo oczekują na terapie, które pozwolą z jednej strony na zapobieganie powikłań cukrzycy, a z drugiej strony na opóźnienie postępów choroby lub występowania negatywnych jej skutków.”</p>
<p>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</p>	<p>„Wydaje się, że w przypadku chorych, którzy z różnych powodów nie decydują się na intensyfikację leczenia poprzez zastosowanie dostępnych terapii w formie iniekcji oraz chorzy, dla których inne substancje nie są dostępne jako opcja leczenia z uwagi na zapisy wskazania refundacyjnego mogliby skorzystać w pierwszej kolejności z dostępu do tego leku. Dla pierwszej opisanej grupy forma doustna umożliwiłaby uzyskanie wszystkich korzyści płynących z leczenia lekami z grupy inkretyn, takich jak poprawa glikemii, utrata masy ciała przekładające się również na korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych/kardiologicznych przy braku bariery w postaci formy podania. Z kolei druga opisana grupa chorych otrzymałaby możliwość stosowania leczenia inkretynami przy niższej wadze ciała oraz przyjmowania leku z grupy inkretyn z insuliną bez dodatkowych iniekcji.</p> <p>Oprócz poprawy komfortu leczenia, który z punktu widzenia chorych jest niewątpliwie bardzo ważny (ważniejszy im chory jest starszy, im bardziej zaawansowana jest jego choroba i im więcej chorób współtowarzyszących u niego występuje), refundacja semaglutynu w postaci tabletki pozwoliłaby większej liczbie chorych uzyskać poprawę stanu zdrowia i zmniejszyć obciążenie powikłaniami cukrzycy, które z kolei są bardzo obciążające nie tylko dla samego chorego, ale również dla jego rodziny.”</p>

3.4 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. 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 insulin

- 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 sulfonylomocznika:
 - Gliclazidum,
 - Glimepiridum,
 - Glipizidum.
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza,
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon,
- 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny:
 - Canagliflozinum,
 - Dapagliflozinum,
 - Empagliflozinum.
- 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1:
 - Dulaglutidum,
 - Semaglutidum.

Szczegółowe dane dotyczące przeciwcukrzycowych produktów leczniczych objętych refundacją w zbliżonych wskazaniach co technologia wnioskowana (tj. cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi), z dwóch grup limitowych: 251.0 (flozyny) oraz 252.0 (agoniści GLP-1), przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe refundowane w ramach grup limitowych 251.0 oraz 252.0

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny⁶									
Invokana, tabl. powł., 100 mg	kanagliflozyna	30 szt.	05909991096106	160,38	168,40	184,94	178,14	30%	60,24
Forxiga, tabl. powł., 10 mg	dapagliflozyna	30 szt.	05909990975884	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44
Jardiance, tabl. powł., 10 mg	empagliflozyna	28 szt.	05909991138509	146,99	154,34	170,38	166,26	30%	54,00
252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1⁷									

⁶ 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 \geq 55lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

⁷ Wskazanie refundowane: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.

Trulicity, roztw. do wstrz., 1,5 mg	dulaglutyd	2 wstrz. po 0,5 ml	05909991219161	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
Trulicity roztw. do wstrz. 4.5 mg		2 wstrz. po 0,5 ml	8594012697645	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
Trulicity roztw. do wstrz. 3 mg		2 wstrz. po 0,5 ml	8594012697638	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
Trulicity roztw. do wstrz. 0.75 mg		2 wstrz. po 0,5 ml	5909991219130	169,02	177,47	194,21	180,03	30%	68,19
Ozempic, roztw. do wstrz., 0,25 mg	semaglutyd	1 wstrz. po 1,5 ml + 4 igły	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	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	05909991389956	322,92	339,07	360,05	360,05	30%	108,02

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

3.5 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Rybelsus (semaglutydu podawanego doustnie) we wnioskowanym wskazaniu wskazał:

- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD (doustnymi lekami hipoglikemizującymi):
 - inhibitory SGLT-2 (komparator główny),
 - agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z $BMI \geq 35$ kg/m²),
- u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną:
 - intensyfikacja leczenia insuliną.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Chorzy nieskutecznie leczeni ≥ 2 OAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory SGLT-2 (komparator główny), • agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z $BMI \geq 35$ kg/m²), <p>Chorzy nieskutecznie leczeni ≥ 1 OAD i insuliną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensyfikacja leczenia insuliną. 	<p>„W Polsce w leczeniu cukrzycy refundowane są następujące leki przeciwcukrzycowe: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), glukagon, inhibitory SGLT-2 (fiozyny: empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd podawany podskórnym, dulaglutyd), insulina NPH, długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, degludec + aspart, detemir, glargine) i pozostałe insuliny.</p> <p>Glukagon zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wskazany jest w leczeniu ciężkiej hipoglikemii, która może wystąpić u dzieci i dorosłych z cukrzycą, stosujących insulinę, a więc nie będzie stanowił komparatora dla semaglutydu podawanego doustnie.</p> <p>Biorąc pod uwagę wytyczne oraz refundowane wskazania leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii na co najmniej dwóch doustnych lekach przeciwcukrzycowych stosowane mogą być: inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), inhibitory SGLT-2 (fiozyny; empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna), agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd podawany podskórnym, dulaglutyd) oraz insulina.</p> <p>Inhibitor α-glukozydazy refundowany w Polsce stanowi akarboza. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym semaglutyd podawany doustnie. Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla semaglutydu podawanego doustnie.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi PTD z 2021 r. w uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub obecność wielu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, należy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji powyższych warunków, tj. inhibitory SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1.</p> <p>Wskazanie refundacyjne dla leków z grup inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1 (leki podawane podskórnym) tyko częściowo pokrywa populację wnioskowaną – w zakresie chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami.</p>	<p>Komentarz/uwagi pod tabelą</p>

	<p>Należy zaznaczyć jednak, że wskazanie dla inh bitorów SGLT2, z uwagi na brak ograniczenia BMI, w większym stopniu odpowiada wskazaniu wnioskowanemu, i w związku z tym inhibitory SGLT-2 będą stanowić komparator podstawowy dla semaglutydu podawanego doustnie u chorych nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Agoniści receptora GLP-1, z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥ 35 kg/m², będą stanowić komparator dodatkowy.</p> <p>Wybór komparatorów konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² (brak refundacji agonistów receptora GLP-1) oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [redacted]</p> <p>Stąd w analizie przyjęto, że leki z grupy inhibitorów SGLT-2 stanowią podstawowy komparator w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Brak wskazania drugiej najczęściej stosowanej terapii i założenie stopniowego zmniejszania się grupy chorych leczonych innymi lekami lub leczonych suboptymalnie, powoduje, że nie wyodrębniono dodatkowych komparatorów u chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m², uznając, że udział każdego z nich stanowi aktualnie [redacted]</p> <p>Komparator dla semaglutydu podawanego doustnie u chorych nieskutecznie leczonych co najmniej 1 OAD i insuliną stanowi intensyfikacja leczenia insuliną."</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.

Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W związku z tym, oprócz komparatorów uwzględnionych przez wnioskodawcę, tj. w populacji nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD – inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 (z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥ 35 kg/m²) oraz intensyfikacji leczenia insuliną (u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliną bazową), wśród komparatorów powinien znaleźć się również inhibitor alfa glukozydazy – akarboza. Akarboza, razem z inhibitorami SGLT-2 (flozynami; empagliflozyną, kanagliflozyną, dapagliflozyną), agonistami receptora GLP-1 (semaglutydem podawany podskórnie, dulaglutydem) oraz insuliną, należy do leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii po co najmniej dwóch doustnych lekach przeciw cukrzycowych

Niemniej jednak, wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz przedstawił następujące wyjaśnienie: „Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym semaglutyd podawany doustnie. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonylomocznika, a najnowsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. nie uwzględniają akarbozy w leczeniu cukrzycy typu 2. W związku z powyższym, nie uwzględniono akarbozy jako komparatora dla semaglutydu podawanego doustnie. Należy zaznaczyć, że żaden z nowych leków stosowanych w cukrzycy typu 2 nie był porównywany z akarbozą.”

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory w dużym stopniu odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną.

Podsumowując, analitycy Agencji uważają wybrane komparatory za niewystarczające dla oceny proponowanej technologii medycznej. W opinii analityków Agencji nie wyczerpano wszystkich technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej jednak przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają przyjęte porównania.

4 Ocena analizy klinicznej

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

4.1 Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1 Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zdefiniowane jest 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.”

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c\geq8%, z otyłością definiowaną jako BMI\geq30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</p> <ul style="list-style-type: none"> • biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej metforminę i pochodną sulfonilomocznika lub insulinę bazową w skojarzeniu z metforminą; • w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą±pochodną sulfonilomocznika lub 	<p>Badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii.</p>	<p>Definicja populacji docelowej przeglądu systematycznego w analizie klinicznej (AKL) jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wnioskodawca w AKL zakłada, iż pacjenci, których obejmuje wnioskowane wskazanie to chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej metforminą ± pochodną sulfonilomocznika. Tymczasem wskazanie refundacyjne nie doprecyzowuje, po których lekach hipoglikemizujących semaglutyn może być stosowany (cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym), a algorytm leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiony m.in. w wytycznych PTD, uwzględnia także inne doustne leki hipoglikemizujące. Według wytycznych klinicznych przy przeciwwskazaniu do stosowania metforminy możliwe jest stosowanie inhibitorów transportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-4 (pioglitazonu), lub inhibitorów α-glukozydazy (akarbozy).</p> <p>Według wnioskodawcy zawężenie definicji populacji docelowej jest prawidłowym podejściem, z uwagi na brak refundacji i ograniczony dostęp do leczenia za pomocą agonistów PPAR-γ i</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	insuliną±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego;		inh bitorów DPP-4 (agoniści PPAR-γ i inhibitory DPP-4 nie są obecnie refundowane w Polsce), mniejszą skuteczność i małe zużycie akarbozy oraz założenie: „(...) że główną ścieżką terapeutyczną w praktyce klinicznej będzie dodanie pochodnej sulfonylomocznika po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym przyjęto, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obejmuje upraszczająco chorych leczonych MET+SUL”. Jednakże należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie zawiera ograniczeń co do rodzaju leków przeciwcukrzycowych stosowanych przed terapią semaglutydem, w związku z tym zawężenie kryterium selekcji jedynie do populacji pacjentów stosujących metforminę wydaje się niewłaściwe, gdyż potencjalnie ogranicza dostęp do danych o skuteczności i bezpieczeństwie semaglutydu zastosowanego u pacjentów stosujących inne leki poza metforminą.
Interwencja	Semaglutyd podawany doustnie (produkt leczniczy Rybelsus) w dawkach podtrzymujących wskazanych w ChPL.	Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia semaglutydem.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2OAD: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitory SGLT-2 (komparator główny), ○ agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI ≥ 35 kg/m²); • u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1OAD i insuliną: <ul style="list-style-type: none"> ○ intensyfikacja leczenia insuliną 	-	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana HbA1c (hemoglobina glikowana); ○ zmiana FPG (glikemia poposiłkowa); ○ zmiana SMPG (własny pomiar glukozy w osoczu); ○ zmiana skoków glikemii po posiłku; ○ odsetek pacjentów z HbA1c < 7%; ○ odsetek pacjentów z HbA1c ≤ 6,5%; ○ odsetek pacjentów z HbA1c < 7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze; ○ odsetek pacjentów z redukcją HbA1c o ≥ 1% i redukcją masy ciała o ≥ 3%; • masa ciała <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana masy ciała; ○ zmiana BMI; ○ zmiana obwodu talii; ○ odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥ 5%; ○ odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥ 10%; • wpływ na układ sercowo-naczyniowy 	<p>Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych.</p> <p>Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.</p>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> o zmiana DBP (ciśnienie tętnicze rozkurczowe); o zmiana SBP (ciśnienie tętnicze skurczowe); • gospodarka lipidowa <ul style="list-style-type: none"> o zmiana TC (cholesterol całkowity); o zmiana LDL (lipoproteina niskiej gęstości); o zmiana HDL (lipoproteina wysokiej gęstości); o zmiana TG (trójglicerydy); • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • poważne zdarzenia niepożądane łącznie; • zgony; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • poszczególne zdarzenia niepożądane. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. 	Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków.	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim, • opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylu podawanego podskórnie w analizowanej populacji chorych bez predefiniowanych kryteriów ograniczających. 	Publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.	Brak uwag.

4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania

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

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

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

Jako datę wyszukiwania podano 2 marca 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazwy handlowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 5.08.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli pięć badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, tj. DeSouza 2020, Dungan 2020, Kakotrichi 2020, Verma 2020 oraz Schneider 2020. W przesłanych przez wnioskodawcę uaktualnionych analizach wnioskodawca scharakteryzował krótko powyższe publikacje. Szczegóły znajdują się poniżej.

Tabela 18. Opis badań i przyczyny włączenia wykluczenia

Badanie	Uzasadnienie wnioskodawcy
DeSouza 2020	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawione zostały wyniki badań PIONEER, w tym badania PIONEER 8 włączonego do przeglądu, w specyficznych subpopulacjach chorych, tj. w zależności od rasy chorych włączonych do badania.
Dungan 2020	Abstrakt konferencyjny, który stanowi analizę post-hoc wyników badań PIONEER, w tym badania PIONEER 8 włączonego do przeglądu, w zakresie zmiany HbA1c i masy ciała.
Kakotrichi 2020	Poster przedstawiony w ramach spotkania „PS 40 Drugs and environment in obesity”, w którym omówiono wyn ki przeglądu systematycznego i metaanalizy przeprowadzonej na podstawie 394 badaniach w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w populacji wszystkich chorych z cukrzycą typu 2. Na podstawie dostępnej publikacji nie jest możliwe ustalenie, czy jest to przegląd systematyczny – brak danych dotyczących m. in. przeszukiwanych baz danych oraz wskazania autorów, którzy przeszukiwali bazy danych i dokonali ekstrakcji danych z badań.
Verma 2020	Abstrakt konferencyjny, zawierający analizę post-hoc wyników badania SUSTAN 6 i PIONEER 6 w specyficznych subpopulacjach chorych, tj. w zależności od początkowego poziomu trójglicerydów u chorych włączonych do badań.
Schneider 2020	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki badań PIONEER, w tym badania PIONEER 8 włączonego do przeglądu, w zakresie jakości życia. Wyniki badania PIONEER 8 w zakresie jakości życia na podstawie suplementu do głównej publikacji pełnotekstowej Zinman 2019 zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Dodatkowo w piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca został poproszony o uwzględnienie w analizach publikacji Xia 2021, abstraktów konferencyjnych Husain 2021 oraz Rosenstock 2021, które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, a spełniały kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Wnioskodawca uaktualnił analizy o wymienione wyżej publikacje. Zostały przedstawione w rozdziale 4.3.2.1. – dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutydu podawanego doustnie ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodana do metforminy – badanie **PIONEER 8** (publikacja pełnotekstowa Zinman 2019 oraz abstrakt Mosenzon 2020).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutydu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 po nieskuteczności terapii metforminą ± pochodną sulfonylomocznika.

- semaglutyd vs agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) – opublikowana metaanaliza sieciowa **Nuho 2019⁸**.

⁸ Z uwagi na brak odnalezionych badań bezpośrednio porównujących semaglutyd podawany doustnie z innymi agonistami GLP-1 oraz fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator w niniejszej AWA ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), w analizie porównanie z innymi agonistami GLP-1 przedstawiono na podstawie metaanalizy sieciowej Nuho 2019. Z uwagi, iż usunięto w niej wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. 7 mg, nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku. Ponadto dostępne dane umożliwiały przedstawienie wyn ków tylko dla jednego okresu obserwacji – 26 ± 4 tygodnie.

Ponadto, wnioskodawca włączył do analizy dwa opracowania wtórne: **Avgerinos 2020** oraz **Li 2021**. Celem pierwszego przeglądu systematycznego Avgerino była ocena skuteczności i bezpieczeństwa analogu receptora GLP-1 – semaglutydu podawanego doustnie – w populacji chorych z cukrzycą typu 2, z kolei celem przeglądu systematycznego Li 2021 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwcukrzycowymi u chorych z cukrzycą typu 2.

Do przeglądu wnioskodawcy, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, włączono trzy randomizowane badanie kliniczne. W pierwszym z nich porównano zastosowanie semaglutydu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jako terapia dodana do leczenia standardowego – **PIONEER 6** (publikacje źródłowe: Husain 2019 oraz Bain 2019). Postanowiono również o włączeniu randomizowanego badania klinicznego **PIONEER 3** (publikacja źródłowa Rosenstock 2019 oraz abstrakt konferencyjny Rosenstock 2019), w którym porównywano stosowanie semaglutydu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez. Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (sitagliptyna).

Dodatkowo pod kątem porównania semaglutydu z agonistami receptora GLP-1 do analizy włączono badanie *dosage-finding* porównujące stosowanie semaglutydu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg z semaglutydem podawanym podskórnie w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez – **Davies 2017**.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności rzeczywistej dla semaglutydu podawanego doustnie.

4.1.3.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Skrócowa charakterystyka głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne			
PIONEER 8 (Zinman 2019, Mosenzon 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (111 ośrodków w 9 krajach), randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Porównywane interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • SEM 3 mg; • SEM 7 mg; • SEM 14 mg; • PLC. Typ hipotezy: <ul style="list-style-type: none"> • superiority; Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • 26 i 52 tygodni; Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem – ITT (ang. intention-to-treat).	<u>Populacja</u> Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni na stabilnych dawkach insuliny (bazowej, basal-bolus lub mieszanek insulinowych) w skojarzeniu z metforminą lub bez. <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną ≥ 90 dni przed badaniem przesiewowym; • HbA1c 7,0–9,5% (53–80 mmol/mol); • stabilny schemat leczenia insuliną bazową, basal-bolus lub mieszanymi insulinowymi w dawce ≥ 10 IU/d ≥ 90 dni przed badaniem przesiewowym; • w przypadku stosowania metforminy konieczna stała dawka (≥ 1500 mg/d lub maksymalna tolerowana) ≥ 90 dni przed badaniem przesiewowym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy <u>Liczba pacjentów:</u> 731, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • SEM 3 mg, N=184; • SEM 7 mg, N=182; • SEM 14 mg, N=181; • PLC N=184. 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c do 26 tyg. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana masy ciała; • zmiana poziomu HbA1c dla innych okresów obserwacji; • zmiana FPG; • zmiana 7-punktowego profilu gl kemii; • zmiana BMI; • zmiana obwodu talii; • zmiana profilu lipidów na czczo; • odsetek chorych osiągających HbA1c<7%; • odsetek chorych osiągających HbA1c$\leq 6,5\%$; • utrata masy ciała o co najmniej 5% i co najmniej 10%; • złożone punkty końcowe; • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
Badania wtórne			

<p>Nuhoho 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p>Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> 26±4 tygodnie.</p> <p><u>Interwencje:</u> Agoniści receptora GLP-1, w tym semaglutyd podawany doustnie/podskórnie i dulaglutyd.</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, Embase, the Cochrane L brary z datą odcięcia 2 stycznia 2019 r.</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, uprzednio leczeni 1-2 OAD.</p> <p><u>Włączone badania:</u> Do przeglądu systematycznego włączono 71 badań, z czego ostatecznie do metaanalizy włączono 39 badań. (cztery badania dotyczyły SEM podawanego doustnie – PIONEER 2, PIONEER 3, PIONEER 4 i PIONEER 7).</p>	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • odsetek chorych z HbA1c <7,0%; • odsetek chorych z HbA1c ≤6,5%; • zmiana masy ciała; • zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP); • zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (BDP); • żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Li 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Różny okres obserwacji w badaniach włączonych do przeglądu (26, 52, 78, 83 tygodni).</p> <p><u>Interwencje:</u> Semaglutyd podawany doustnie, placebo i inne leki przeciwcukrzycowe (empagliflozyna, sitagliptyna, liraglutyd, dulaglutyd).</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, EMBASE i Cochrane L brary z datą odcięcia 6 czerwca 2020 r.; dodatkowo przeprowadzono przegląd badań opublikowanych na ClinicalTrials.gov oraz przegląd referencji zidentyfikowanych publikacji.</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 10 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu podawanego doustnie w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwcukrzycowymi.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana masy ciała; • zmiana FPG; • odsetek chorych z HbA1c <7%; • zmiana SMPG; • bezpieczeństwo (zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, udar, zgon bez względu na przyczynę, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, hipoglikemia, nudności, biegunka, wymioty, ostre zapalenie trzustki).
<p>Avgerinos 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych.</p> <p><u>Horyzont czasowy:</u> Różny okres obserwacji w badaniach włączonych do przeglądu (26, 52, 78 tygodnie oraz 15,9 miesięcy).</p> <p><u>Interwencje:</u> Semaglutyd podawany doustnie, placebo i inne leki przeciwcukrzycowe (liraglutyd, semaglutyd podawany podskórnie, sitagliptyna, empagliflozyna).</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE, the Cochrane L brary z datą odcięcia 1 lipca 2019 r., dodatkowo przeszukiwane: abstrakty z corocznych spotkań</p>	<p><u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 11 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu podawanego doustnie w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwcukrzycowymi.</p>	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c; • zmiana masy ciała; • zmiana SBP; • zmiana DBP; • zmiana częstości rytmu serca; • bezpieczeństwo (hipoglikemia, zgonu bez względu na przyczynę, zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, nudności, wymioty, biegunka, ostre zapalenie trzustki, retinopatia cukrzycowa).

	ADA i EASD od 2016 do 2019 r., międzynarodowe rejestry badań klinicznych i strony internetowe producenta.		
Xia 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania	Przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych. <u>Horyzont czasowy:</u> Różny okres obserwacji w badaniach włączonych do przeglądu (6, 12, 13, 16, 18, 24, 26, 30, 40, 52 tygodnie). <u>Interwencje:</u> 8 agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) – a biglutyd, dulaglutyd, eksenatyd (w iniekcji oraz w postaci doustnej), liraglutyd, liksysenatyd oraz semaglutyd (w iniekcji oraz w postaci doustnej) + placebo. <u>Przeszukane bazy danych:</u> Bazy PubMed, EMBASE i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z datą odcięcia 13 kwietnia 2021 r.	<u>Populacja:</u> Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2. <u>Włączone badania:</u> 36 badań	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • zmiana poziomu HBA1c; Drugorzędowy punkt końcowy: • zmiana masy ciała; • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane (AE), hipoglikemia).

W powyższej tabeli opisano badania, które zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach analizy podstawowej, w tym także te, które wykorzystano do porównania semaglutylu podawanego doustnie z technologiami opcjonalnymi, tj. z inhibitorami SGLT-2, agonistami receptora GLP-1 oraz z intensyfikacją leczenia insuliną. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.1. oraz 4.2. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania dotyczące porównania semaglutylu podawanego doustnie z innymi agonistami receptora GLP-1, oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylu podawanego doustnie u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz dotyczące porównania stosowania semaglutylu ze stosowaniem sitagliptyny, włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach analizy dodatkowej, zostały opisane w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

Poniżej zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy dotyczących oceny jakości życia (SF36v2⁹), oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQs¹⁰) oraz oceny wpływu masy ciała na jakość życia chorych (IWQOL – Lite CT¹¹), zastosowanych u pacjentów biorących udział w badaniu PIONEER 8. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wszystkich użytych skal do oceny jakości życia, satysfakcji z leczenia czy wpływu na masę ciała, a jedynie przedstawiono te, w których raportowano istotnie statystycznie większą poprawę na korzyść terapii SEM 14 mg lub SEM 7 mg vs. intensyfikacja INS. W niniejszej AWA zastosowano takie samo podejście.

Tabela 20. Charakterystyka kwestionariuszy do oceny jakości życia oraz satysfakcji z leczenia zastosowanych w badaniu PIONEER 8

Nazwa kwestionariusza	Charakterystyka	Kierunek zmian
Kwestionariusz SF-36v2 (ang. the Short Form – 36 Health Survey Questionnaire)¹²	Standaryzowana ankieta służąca do mierzenia HRQoL (ang. health-related quality of life) Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak: • funkcjonowanie fizyczne;	Pierwsze 4 wymienione elementy składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. physical component summary, PCS), a 4 kolejne wchodzi w skład sumarycznej komponenty

⁹ ang. Short Form Health Survey; Acute Version

¹⁰ ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires

¹¹ ang. Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version

¹² Żołnierczyk-Zreda, D. The Polish version of the SF-36v2 questionnaire for the quality of life assessment. Przegląd lekarski. 2010, 67. 1302-7.

	<ul style="list-style-type: none"> • rola ograniczeń fizycznych; • ból fizyczny; • ogólne zdrowie; • witalność; • funkcjonowanie społeczne; • rola ograniczeń emocjonalnych; • zdrowie psychiczne. 	<p>psychicznej (ang. mental component summary, MCS).</p> <p>Im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia chorego.</p> <p>Za minimalną różnicę istotną klinicznie dla tego kwestionariusza przyjmuje się różnicę 2-4 pkt.</p>
<p>Kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy DTSQ (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)¹³</p>	<p>Stosowany przez WHO oraz Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF, ang. <i>International Diabetes Federation</i>) kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 8 pozycji oceniających satysfakcję pacjenta ze stosowanego leczenia, z których każda jest oceniana na 7 – punktowej skali Likerta w zakresie od 0 („bardzo niesatysfakcjonowany”) do 6 („bardzo usatysfakcjonowany”):</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom zadowolenia ze sposobu leczenia; • nasilenie odczuwanego zbyt wysokiego poziomu glukozy we krwi; • nasilenie odczuwanego zbyt niskiego poziomu glikozy we krwi; • ocena odczuwanej wygody ze sposobu leczenia; • ocena elastyczności ewentualnej zmiany sposobu leczenia; • poziom zadowolenia z własnego poziomu wiedzy na temat cukrzycy; • ocena dot. chęci rekomendacji danej formy leczenia komuś innemu; • poziom zadowolenia z możliwości kontynuowania obecnego sposobu leczenia. 	<p>Minimalna różnica istotna klinicznie (MID) nie została określona, co można interpretować, że każda poprawa oceniana za pomocą DTSQ w praktyce klinicznej wpływa na jakość życia chorego.</p>
<p>Kwestionariusz oceny wpływu masy ciała na jakość życia chorych IWQOL-Lite (ang. Impact of Weight on Quality of Life-Lite)¹⁴</p>	<p>Kwestionariusz szeroko stosowany do oceny interwencji wpływających na redukcję masy ciała. Wersja alternatywna kwestionariusza do stosowania w badaniach klinicznych – IWQOL-Lite CT – została opracowana i zwalidowana zgodnie z wytycznymi FDA dotyczącymi wyników (punktów końcowych) ocenianych przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO).</p> <p>Kwestionariusz składa się z dwóch podstawowych domen: fizycznej i psychospołecznej. Domeny fizyczna i psychospołeczna składają się łącznie z 20 pozycji, z czego fizyczna z siedmiu, a psychospołeczna z 13.</p> <p>Domena funkcjonowanie fizyczne uwzględniona w badaniu PIONEER 8 jest częścią domeny fizycznej i składa się z 5 pozycji.</p>	

4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonego do przeglądu badania PIONEER 8 za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration oraz skali Jadad (5-punktowej). Badanie wnioskodawca ocenił na 5 punktów (na 5 możliwych do zdobycia) w skali Jadad. Z kolei przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza badania wg Cochrane wskazuje na niskie lub nieznanne (w domenach ukrycie kodu randomizacji oraz zaślepienie oceny efektów) ryzyko błędu systematycznego. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do punktacji w skali Jadad oraz oceny ryzyka popełnienia błędu wg Cochrane w poszczególnych domenach. Szczegółową ocenę niniejszego badania przedstawiono w rodz. 4.2.2. AKL wnioskodawcy.

Poniższa tabela przedstawia zweryfikowane przez analityków stanowisko z AKL wnioskodawcy, dotyczące jakości badania PIONEER 8 wg Cochrane.

¹³ Bradley, C., Gamsu, D.S. Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet Med.* 1994 Jun;11(5):510-6.

¹⁴ Kolotkin, R.L., et al.: Validation of a new measure of quality of life in obesity trials: Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version. *Clin Obes.* 2019 Jun;9(3):e12310.

Tabela 21. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityków Agencji

Badanie	Rodzaj błędu					
	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Skuteczność i bezpieczeństwo		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników
			Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników		
PIONEER 8	niskie	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie

Do oceny przeglądów systematycznych wnioskodawca zastosował skalę AMSTAR 2. [redacted] – Nuho 2019 [redacted]

[redacted]. Szczegółową ocenę opracowań wtórnych przedstawiono w tabeli 10 w rozdz. 4.1.5 AKL wnioskodawcy.

Pozostałe opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej – Avgerinos 2020 oraz Li 2021 wg wnioskodawcy [redacted] w skali AMSTAR 2. Analitycy Agencji zgadzają się z podaną przez wnioskodawcę oceną niniejszych badań wtórnych.

Wnioskodawca nie przedstawił oceny przeglądu systematycznego Xia 2021. W Agencji dokonano oceny jakości włączonego dodatkowo przeglądu systematycznego – w opinii analityków Agencji charakteryzował się on niską jakością w skali AMSTAR 2.

Zastosowane metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT).

Wnioskodawca nie przeprowadził oceny jakości badań Davies 2017, PIONEER 3 oraz PIONEER 6, włączonych do analizy w ramach dowodów dodatkowych. Z uwagi na fakt, iż w niniejszej AWA nie wykorzystano wyników wspomnianych badań, odstąpiono od oceny ich jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

- „(...) W opublikowanej metaanalizie sieciowej Nuho 2019 dotyczącej porównania semaglutytu podawanego doustnie z pozostałymi agonistami GLP-1 usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku. Z uwagi na fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), w analizie nie przedstawiono porównania semaglutytu p.o. 7 mg z innymi agonistami GLP-1 (...);”
- „(...) W kontekście porównania semaglutytu z intensyfikacją insuliny (placebo), badanie PIONEER 8 nie było dedykowane ściśle populacji chorych po nieskuteczności metforminy i insuliny bazowej. Należy zaznaczyć jednak, że pomimo możliwości stosowania terapii samą insuliną, większość chorych w badaniu stosowała leczenie skojarzone insuliną i metforminą (67,2%). Pozostali chorzy byli leczeni insuliną w monoterapii. Leczenie insuliną obejmowało w badaniu stosowanie w szczególności insuliny bazowej (42%), insuliny w schemacie basal-bolus (39%) oraz mieszanek insulinowych (18%), natomiast wnioskowane wskazanie semaglutytu obejmuje dodanie terapii jedynie do insuliny bazowej (w skojarzeniu z $\geq 1\text{OAD}$) (...);”
- „(...) Rybelsus, podobnie jak Ozempic, nie był oceniany specyficznie w populacji wnioskowanej. Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w raporcie HTA dla semaglutytu podawanego podskórnie (Ozempic)¹⁵ (...);”
- „(...) Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną semaglutytu podawanego doustnie w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 (...);”

¹⁵ AWA Ozempic OT.4330.18.2020 (nr BIP: 298/2020), <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7141-298-2020-zlc>

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów. [redacted]
- [redacted]
- Populację w badaniu PIONEER 8 stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni na stabilnych dawkach insuliny (bazowej, basal-bolus lub mieszanek insulinowych) w skojarzeniu z metforminą lub bez. Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badania dotyczącego chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą ± pochodną sulfonylomocznika lub insuliną ± metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego;
- Badanie PIONEER 8 nie było dedykowane ściśle populacji chorych z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 30 kg/m², jednak wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu PIONEER 8 odpowiednio HbA1c=8,2% i BMI=31,0 kg/m². Ograniczenie niniejszej analizy stanowi fakt, iż populacja badania nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną.
- [redacted]
- W badaniu PIONEER 8, do oceny jakości życia pacjentów zastosowano następujące skale: SF36v2 (ang. Short Form Health Survey; Acute Version), czyli oceniano zmianę jakości życia, DTSQs (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires), czyli poddano ocenie zmianę satysfakcji z leczenia cukrzycy oraz mierzono wpływ masy ciała na jakość życia – zgodnie z kwestionariuszem IWQOL – Lite CT (ang. Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version). W przypadku kwestionariusza DTSQ należy zauważyć, że jest to narzędzie do oceny satysfakcji z terapii pacjentów z cukrzycą. Należy jednak podkreślić, iż pomimo możliwego wpływu satysfakcji z terapii na jakość życia (możliwość postrzegania satysfakcji z terapii jako jednego z aspektów jakości życia) skala DTSQ nie jest narzędziem do oceny jakości życia chorych. Na jakość życia pacjentów z cukrzycą wpływa bowiem wiele aspektów związanych z chorobą, które nie są badane kwestionariuszem DTSQ. Należy również zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane z zastosowaniem skali DTSQ, do oceny satysfakcji z leczenia pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 2, z różnym personelem medycznym oraz różnymi warunkami leczenia mogą nie być porównywalne i należy interpretować je z dużą ostrożnością, ponieważ czynniki te mogą istotnie wpływać na ocenę satysfakcji pacjentów z leczenia.
- Porównanie semaglutytu podawanego doustnie z innymi agonistami receptora GLP-1 (na podstawie metaanalizy sieciowej Nuho 2019) było możliwe tylko dla SEM 14 mg (brak wyników dla SEM 7 mg).
- Przedstawione wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania PIONEER 8 dotyczą populacji ogólnej; w badaniu nie wyodrębniano wyników dla populacji wnioskowanej, tj. pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością zdefiniowaną 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.

4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą ± pochodną sulfonylomocznika lub insuliną ± metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego”; [redacted]
- „(...) Spośród zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w badaniu PIONEER 8 w analizie przedstawiono jedynie występujące u \geq 3% chorych w którymkolwiek ramieniu. Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia zostały uwzględnione w suplemencie badania PIONEER 8 (...);”

Komentarz Analityka Agencji: nieprzedstawienie w analizach wnioskodawcy wszystkich zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w badaniu PIONEER 8, a jedynie zawężenie ich do występujących u $\geq 3\%$ chorych na cukrzycę typu 2, stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak

4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1 Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1 Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.

Porównanie bezpośrednie SEM vs. intensyfikacja INS

Populacja chorych nieskutecznie leczonych $\geq 10AD$ i insuliną

Wyniki badania PIONEER 8

W badaniu PIONEER 8, bezpośrednio porównującym semaglutyd z placebo po nieskuteczności leczenia insuliną \pm metforminą, możliwe było dostosowanie dawki insuliny, w związku z czym porównanie z placebo odpowiada w rzeczywistości porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną.

W badaniu PIONEER 8, wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego semaglutytu podawanego doustnie z intensyfikacją insulinoaterapii przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji – 26 oraz 52 tygodni oraz w podziale na stosowane dawki SEM: 14 mg i 7 mg.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniższej.

SEM 14 mg

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie SEM 14 mg vs. intensyfikacja INS (PIONEER 8) – zmienne ciągłe

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i> ¹⁶				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p
Kontrola glikemii									
Zmiana HbA1c ¹⁷ , %, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-1,4	-0,0	MD¹⁸ [95%CI] -1,4 [-1,6; -1,2]	<0,0001	-1,3	-0,1	MD [95%CI] -1,2 [-1,4; -1,0]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-1,2	0,0	MD [95%CI] -1,3 [-1,5; -1,0]	<0,0001	-1,2	-0,2	MD [95%CI] -0,9 [-1,1; -0,7]	<0,0001

¹⁶ Analiza skuteczności klinicznej w badaniu PIONEER 8 została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. intention-to-treat) w zakresie oceny skuteczności obejmowała wszystkich chorych randomizowanych. Analiza *trial product estimand* oceniała efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów przy założeniu, że wszyscy kontynuowali przyjmowanie produktu badanego przez cały planowany czas trwania badania i nie stosowali leków doraźnych. Z kolei analiza *treatment policy estimand* oceniała efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów, niezależnie od przerwania stosowania analizowanego leku lub zastosowania leków doraźnych.

¹⁷ hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)

¹⁸ średnia różnica (ang. mean difference)

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i> ¹⁶				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p
Zmiana FPG ¹⁹ , mmol/L, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-1,56	0,36	MD [95%CI] -1,92 [-2,43; -1,41]	<0,0001	-1,33	0,29	MD [95%CI] -1,62 [-2,17; -1,07]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-1,53	-0,01	MD [95%CI] -1,53 [-2,09; -0,97]	<0,0001	-1,58	-0,13	MD [95%CI] -1,45 [-1,96; -0,94]	<0,0001
Zmiana SMBG ²⁰ , mmol/L, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-2,3	-0,3	MD [95%CI] -2,1 [-2,5; -1,6]	<0,0001	-1,9	-0,3	MD [95%CI] -1,7 [-2,1; -1,2]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-2,1	-0,7	MD [95%CI] -1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001	-2,0	-0,8	MD [95%CI] -1,1 [-1,7; -0,6]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	26 tyg. okres obserwacji	-0,9	-0,1	MD [95%CI] -0,9 [-1,3; -0,4]	<0,0001	-0,9	-0,1	MD [95%CI] -0,8 [-1,3; -0,4]	0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-0,4	-0,1	MD [95%CI] -0,3 [-0,7; 0,1]	ns	-0,4	-0,2	MD [95%CI] -0,2 [-0,7; 0,2]	ns
Masa ciała									
Zmiana masy ciała, kg, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-4,1	-0,4	MD [95%CI] -3,7 [-4,4; -3,0]	<0,0001	-3,7	-0,4	MD [95%CI] -3,3 [-4,2; -2,3]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-4,3	0,6	MD [95%CI] -4,9 [-5,9; -3,9]	<0,0001	-3,7	0,5	MD [95%CI] -4,3 [-5,3; -3,2]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m ² , średnia	26 tyg. okres obserwacji	-1,5	-0,1	MD [95%CI] -1,4 [-1,6; -1,1]	<0,0001	-1,4	-0,1	MD [95%CI] -1,2 [-1,5; -0,9]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-1,6	0,2	MD [95%CI] -1,8 [-2,2; -1,5]	<0,0001	-1,4	0,2	MD [95%CI] -1,6 [-2,0; -1,3]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-3,4	-0,5	MD [95%CI] -3,0 [-3,9; -2,1]	<0,0001	-3,6	-0,7	MD [95%CI] -2,9 [-3,9; -1,9]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-4,2	0,5	MD [95%CI] -4,7 [-5,8; -3,6]	<0,0001	-4,0	0,4	MD [95%CI] -4,4 [-5,6; -3,2]	<0,0001
Gospodarka lipidowa									
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego,	26 tyg. okres obserwacji	0,95	1,02	ETR ²¹ [95%CI] 0,93 [0,90; 0,96]	<0,0001	0,95	1,03	ETR [95%CI] 0,92	<0,0001

¹⁹ stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. fasting plasma glucose)²⁰ własny pomiar glukozy w osoczu (ang. self monitoring of plasma glucose)²¹ oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio)

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i> ¹⁶				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p
mmol/l, średnia							[0,89; 0,96]		
	52 tyg. okres obserwacji	0,96	1,02	ETR [95%CI] 0,94 [0,90; 0,98]	0,0053	0,95	1,01	ETR [95%CI] 0,95 [0,91; 0,98]	0,0034
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l średnia	26 tyg. okres obserwacji	0,95	1,02	ETR [95%CI] 0,93 [0,88; 0,98]	0,0083	0,94	1,04	ETR [95%CI] 0,90 [0,85; 0,96]	0,0006
	52 tyg. okres obserwacji	0,96	1,02	ETR [95%CI] 0,94 [0,88; 1,00]	ns	0,96	1,00	ETR [95%CI] 0,96 [0,90; 1,01]	ns
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l średnia	26 tyg. okres obserwacji	0,99	1,01	ETR [95%CI] 0,97 [0,95; 1,00]	ns	0,98	1,02	ETR [95%CI] 0,97 [0,94; 1,00]	0,0373
	52 tyg. okres obserwacji	1,01	1,00	ETR [95%CI] 1,01 [0,98; 1,04]	ns	1,01	1,00	ETR [95%CI] 1,00 [0,97; 1,04]	ns
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l, średnia	26 tyg. okres obserwacji	0,91	0,98	ETR [95%CI] 0,92 [0,85; 0,99]	0,0361	0,92	0,98	ETR [95%CI] 0,93 [0,86; 1,01]	ns
	52 tyg. okres obserwacji	0,87	0,96	ETR [95%CI] 0,91 [0,82; 1,00]	ns	0,86	0,97	ETR [95%CI] 0,89 [0,82; 0,97]	0,0059

Bezpośrednia ocena skuteczności semaglutynu stosowanego doustnie w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii na podstawie badania PIONEER 8 wykazała, że po 26 tygodniach leczenia obserwowano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w zakresie wszystkich badanych punktów końcowych odnoszących się do kontroli glikemii, zarówno dla *trial product estimand* jak i *treatment policy estimand*, tj.: redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej w osoczu, stężenia glukozy na czczo w osoczu, własnego pomiaru glukozy w osoczu oraz skoków glikemii po posiłku. Z kolei po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z intens. INS w zakresie wszystkich punktów końcowych powiązanych z kontrolą glikemii poza redukcją skoków glikemii po posiłku.

W przypadku punktów końcowych powiązanych z masą ciała, tj. redukcja masy ciała, BMI oraz obwodu talii, po 26 oraz 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z komparatorem (dla obu analiz: *treatment policy estimand* oraz *trial product estimand*).

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z intens. INS w zakresie następujących punktów końcowych: redukcji poziomu cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL (dla *trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*), redukcji poziomu cholesterolu HDL (tylko dla *treatment policy estimand*) oraz redukcji poziomu trójglicerydów (tylko dla *trial product estimand*). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 14 mg a intens. INS w zakresie zmiany poziomu cholesterolu HDL w przypadku analizy *trial product estimand* oraz w zakresie zmiany poziomu trójglicerydów w przypadku analizy *treatment policy estimand*.

Z kolei po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z intens. INS w zakresie następujących punktów końcowych: redukcji poziomu cholesterolu całkowitego (*trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*) oraz zmiany poziomu trójglicerydów (tylko dla *treatment policy estimand*). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 14 mg a komparatorem w zakresie: redukcji poziomu cholesterolu LDL oraz HDL (dla *trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*), a także dla redukcji poziomu trójglicerydów w przypadku analizy *trial product estimand*.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednio SEM 14 mg vs. intensyfikacja INS (PIONEER 8) – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Kontrola glikemii									
HbA1c <7%, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	96 (65,8)	11 (6,8)	17,76 [9,04; 34,91], <0,00001	0,47 [0,39; 0,55], <0,00001	101 (58,4)	12 (6,8)	18,10 [9,40; 34,82], <0,00001	0,49 [0,41; 0,57], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	72 (64,3)	10 (10,1)	11,49 [5,69; 23,22], <0,00001	0,34 [0,26; 0,42], <0,00001	91 (54,2)	16 (9,3)	10,62 [5,89; 19,15], <0,00001	0,42 [0,33; 0,50], <0,00001
HbA1c ≤6,5%, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	72 (49,3)	6 (3,7)	19,60 [8,24; 46,60], <0,00001	0,37 [0,29; 0,44], <0,00001	74 (42,8)	6 (3,4)	20,52 [8,63; 48,77], <0,00001	0,38 [0,30; 0,45], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	55 (49,1)	2 (2,0)	39,72 [9,51; 165,83], <0,00001	0,29 [0,22; 0,36], <0,00001	65 (38,7)	4 (2,3)	25,22 [8,95; 71,08], <0,00001	0,34 [0,26; 0,41], <0,00001
HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii * przybierania na wadze, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	89 (49,3)	5 (2,5)	34,63 [13,59; 88,24], <0,00001	0,46 [0,39; 0,54], <0,00001	79 (43,9)	4 (2,3)	34,85 [12,40; 97,96], <0,00001	0,41 [0,34; 0,49], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	74 (41,1)	9 (5,1)	13,45 [6,46; 27,98], <0,00001	0,36 [0,28; 0,44], <0,00001	66 (36,3)	9 (4,7)	20,55 [8,04; 52,53], <0,00001	0,34 [0,26; 0,41], <0,00001
Redukcja HbA1c o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	71 (48,6)	7 (4,3)	16,32 [7,25; 36,76], <0,00001	0,35 [0,28; 0,43], <0,00001	76 (43,9)	7 (4,0)	18,30 [8,13; 41,18], <0,00001	0,38 [0,30; 0,46], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	50 (44,6)	2 (2,0)	34,73 [8,30; 145,29], <0,00001	0,27 [0,20; 0,33], <0,00001	64 (38,1)	5 (2,9)	19,58 [7,65; 50,11], <0,00001	0,33 [0,25; 0,40], <0,00001
Masa ciała									
Redukcja masy ciała o ≥5%, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	74 (41,1)	5 (2,5)	24,76 [9,70; 63,18], <0,00001	0,38 [0,31; 0,46], <0,00001	70 (38,7)	5 (2,8)	22,58 [8,84; 57,66], <0,00001	0,36 [0,28; 0,43], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	88 (48,7)	9 (5,0)	18,40 [8,86; 38,20], <0,00001	0,44 [0,36; 0,52], <0,00001	71 (39,4)	10 (5,2)	11,23 [5,56; 22,70], <0,00001	0,34 [0,26; 0,42], <0,00001
Redukcja masy ciała o ≥10%, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	16 (11,0)	1 (0,6)	17,75 [2,33; 135,28], 0,006	0,08 [0,04; 0,13], 0,0001	19 (11,0)	1 (0,6)	21,46 [2,84; 162,11], 0,003	0,10 [0,05; 0,15], <0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	20 (17,4)	0	46,84 [2,81; 780,60], 0,007	0,11 [0,06; 0,16], <0,00001	21 (12,4)	1 (0,6)	24,02 [3,19; 180,57], 0,002	0,11 [0,06; 0,16],

Punkt końcowy	SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
								<0,0000 1

W badaniu PIONEER 8 po 26 oraz po 52 tygodniach leczenia (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*) wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg u chorych na cukrzycę typu 2 w zakresie wszystkich badanych punktów końcowych, tj. poziom HbA1c <7%, HbA1c ≤6,5%, HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze oraz redukcję HbA1c o ≥1% i redukcję masy ciała o ≥3% w porównaniu do komparatora.

Podobnie w zakresie punktów końcowych odnoszących się do masy ciała, tj. redukcja masy ciała o ≥5% oraz o ≥10%, po 26 i 52 tygodniach leczenia wykazano IS wyższość SEM w dawce 14 mg nad komparatorem (dla obu analiz: *treatment policy estimand* oraz *trial product estimand*).

Tabela 24. Ocena jakości życia, satysfakcji z leczenia oraz wpływ masy ciała na jakość życia. Porównanie bezpośrednio SEM 14 mg vs. intensyfikacja INS (PIONEER 8)

Punkt końcowy			SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>	SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>
SF-36v2				
Ogólna ocena zdrowia mentalnego	26 tyg. obserwacji	okres	MD=1,95 [95%CI: 0,21; 3,69]	bd
	26 tyg. obserwacji	okres	MD=1,41 [95%CI: 0,06; 2,75]	bd
Ogólny stan zdrowia	26 tyg. obserwacji	okres	MD=2,41 [95%CI: 0,88; 3,94]	MD=2,26 [95%CI: 0,91; 3,62]
	52 tyg. obserwacji	okres	MD=2,41 [95%CI: 0,88; 3,94]	MD=2,26 [95%CI: 0,91; 3,62]
Zdrowie psychiczne	26 tyg. obserwacji	okres	MD=3,30 [95%CI: 1,61; 5,00]	MD=2,03 [95%CI: 0,36; 3,71]
Role społeczne zależne od kondycji emocjonalnej	52 tyg. obserwacji	okres	MD=3,42 [95%CI: 1,02; 5,82]	bd
DTSQs				
Ogólna satysfakcja z leczenia	26 tyg. obserwacji	okres	MD=1,65 [95%CI: 0,55; 2,74]	MD=1,94 [95%CI: 0,77; 3,11]
	52 tyg. obserwacji	okres	MD=2,43 [95%CI: 1,17; 3,69]	MD=2,19 [95%CI: 0,98; 3,40]
Satysfakcja ze stosowanej terapii (jako domena)	26 tyg. obserwacji	okres	MD=0,31 [95%CI: 0,08; 0,55]	MD=0,42 [95%CI: 0,14; 0,69]
	52 tyg. obserwacji	okres	MD=0,57 [95%CI: 0,31; 0,83]	MD=0,51 [95%CI: 0,25; 0,76]
Uczucie niedopuszczalnie wysokiego poziomu glukozy we krwi	26 tyg. obserwacji	okres	MD=-1,22 [95%CI: -1,58; -0,87]	MD=-1,03 [95%CI: -1,40; -0,66]
	52 tyg. obserwacji	okres	MD=-1,16 [95%CI: -1,59; -0,73]	MD=-0,94 [95%CI: -1,29; -0,58]
Wygoda terapii	26 tyg. obserwacji	okres	MD=0,32 [95%CI: 0,07; 0,57]	MD=0,32 [95%CI: 0,06; 0,57]
	52 tyg. obserwacji	okres	MD=0,35 [95%CI: 0,04; 0,66]	bd
Rekomendacja terapii	26 tyg. obserwacji	okres	MD=0,33 [95%CI: 0,07; 0,59]	MD=0,37 [95%CI: 0,08; 0,56]
	52 tyg. obserwacji	okres	MD=0,39 [95%CI: 0,11; 0,67]	MD=0,51 [95%CI: 0,25; 0,76]
Kontynuacji terapii	26 tyg. obserwacji	okres	MD=0,37 [95%CI: 0,13; 0,61]	MD=0,44 [95%CI: 0,18; 0,69]
	52 tyg. obserwacji	okres	MD=0,46 [95%CI: 0,19; 0,74]	MD=0,50 [95%CI: 0,25; 0,76]

IWQOL-Lite CT				
Ogólny wynik kwestionariusza IWQOL-Lite CT	26 tyg. okres obserwacji		MD=4,09 [95%CI: 1,55; 6,63]	MD=3,25 [95%CI: 0,73; 5,77]
	52 tyg. okres obserwacji		MD=4,81 [95%CI: 1,70; 7,92]	MD=4,09 [95%CI: 1,20; 6,99]
Wynik w domenie psychospołecznej	26 tyg. okres obserwacji		MD=4,17 [95%CI: 1,48; 6,87]	MD=3,29 [95%CI: 0,52; 6,05]
	52 tyg. okres obserwacji		MD=5,53 [95%CI: 2,20; 8,87]	MD=4,69 [95%CI: 1,60; 7,78]
Domena fizyczna	26 tyg. okres obserwacji		MD=3,75 [95%CI: 0,55; 6,95]	bd
Funkcjonowanie fizyczne	26 tyg. okres obserwacji		MD=4,19 [95%CI: 0,72; 7,66]	bd

U chorych leczonych semaglutydem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo (*trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*) obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w zakresie: ogólnego stanu zdrowia w 52 tygodniu oraz zdrowia psychicznego w 26 tygodniu. Zaobserwowano również istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia, rekomendacji terapii czy kontynuacji terapii ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z komparatorem w 26 tygodniu i w 52 tygodniu. Ponadto zanotowano IS większą poprawę ogólnego wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite CT oraz wyniku w domenie psychospołecznej w 26 tygodniu i w 52 tygodniu badania.

SEM 7 mg

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie SEM 7 mg vs. intensyfikacja INS (PIONEER 8) – zmienne ciągłe

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p
Kontrola glikemii									
Zmiana HbA1c, % średnia	26 tyg. okres obserwacji	-1,0	-0,0	MD [95%CI] -1,0 [-1,2; -0,8]	<0,0001	-0,9	-0,1	MD [95%CI] -0,9 [-1,1; -0,7]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-0,8	0,0	MD [95%CI] -0,9 [-1,1; -0,6]	<0,0001	-0,8	-0,2	MD [95%CI] -0,6 [-0,8; -0,4]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-1,19	0,36	MD [95%CI] -1,55 [-2,05; -1,05]	<0,0001	-1,08	0,29	MD [95%CI] -1,38 [-1,93; -0,83]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-1,16	-0,01	MD [95%CI] -1,15 [-1,72; -0,59]	<0,0001	-1,03	-0,13	MD [95%CI] -0,90 [-1,42; -0,39]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-1,7	-0,3	MD [95%CI] -1,5 [-1,9; -1,0]	<0,0001	-1,7	-0,3	MD [95%CI] -1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-1,7	-0,7	MD [95%CI] -1,0 [-1,5; -0,5]	<0,0001	-1,6	-0,8	MD [95%CI] -0,8 [-1,3; -0,3]	0,0035
Skoki glikemii po posiłku	26 tyg. okres obserwacji	-0,8	-0,1	MD [95%CI] -0,7 [-1,1; -0,3]	0,0011	-0,7	-0,1	MD [95%CI] -0,6 [-1,1; -0,2]	0,0046

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p
(mmol/L)-zmiana	52 tyg. okres obserwacji	-0,7	-0,1	MD [95%CI] -0,6 [-1,1; -0,2]	0,0083	-0,6	-0,2	MD [95%CI] -0,4 [-0,8; 0,1]	ns
Masa ciała									
Zmiana masy ciała, kg, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-3,0	-0,4	MD [95%CI] -2,5 [-3,2; -1,8]	<0,0001	-2,4	-0,4	MD [95%CI] -2,0 [-3,0; -1,0]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-2,9	0,6	MD [95%CI] -3,5 [-4,5; -2,6]	<0,0001	-2,0	0,5	MD [95%CI] -2,5 [-3,6; -1,4]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m ² , średnia	26 tyg. okres obserwacji	-1,1	-0,1	MD [95%CI] -0,9 [-1,2; -0,7]	<0,0001	-0,9	-0,1	MD [95%CI] -0,8 [-1,1; -0,4]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	-1,1	0,2	MD [95%CI] -1,3 [-1,7; -0,9]	<0,0001	-0,7	0,2	MD [95%CI] -1,0 [-1,3; -0,6]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm, średnia	26 tyg. okres obserwacji	-2,8	-0,5	MD [95%CI] -2,3 [-3,2; -1,4]	<0,0001	-2,2	-0,7	MD [95%CI] -1,5 [-2,5; -0,4]	0,0065
	52 tyg. okres obserwacji	-2,8	0,5	MD [95%CI] -3,2 [-4,4; -2,1]	<0,0001	-2,2	0,4	MD [95%CI] -2,6 [-3,7; -1,4]	<0,0001
Gospodarka lipidowa									
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l, średnia	26 tyg. okres obserwacji	0,95	1,02	ETR [95%CI] 0,92 [0,89; 0,96]	<0,0001	0,95	1,03	ETR [95%CI] 0,92 [0,89; 0,95]	<0,0001
	52 tyg. okres obserwacji	0,96	1,02	ETR [95%CI] 0,95 [0,91; 0,99]	0,0165	0,97	1,01	ETR [95%CI] 0,96 [0,93; 1,00]	0,0480
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l, średnia	26 tyg. okres obserwacji	0,94	1,02	ETR [95%CI] 0,92 [0,87; 0,97]	0,0023	0,94	1,04	ETR [95%CI] 0,91 [0,85; 0,96]	0,0009
	52 tyg. okres obserwacji	0,96	1,02	ETR [95%CI] 0,94 [0,88; 1,01]	ns	0,97	1,00	ETR [95%CI] 0,97 [0,91; 1,03]	ns
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l, średnia	26 tyg. okres obserwacji	0,98	1,01	ETR [95%CI] 0,96 [0,94; 0,99]	0,0164	0,98	1,02	ETR [95%CI] 0,96 [0,94; 0,99]	0,0145
	52 tyg. okres obserwacji	0,98	1,00	ETR [95%CI] 0,97 [0,94; 1,01]	ns	0,98	1,00	ETR [95%CI] 0,97 [0,94; 1,01]	ns
Zmiana poziomu trójglicerydów,	26 tyg. okres obserwacji	0,91	0,98	ETR [95%CI] 0,92	0,0339	0,91	0,98	ETR [95%CI] 0,93 [0,86; 1,01]	ns

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	Różnica	p
mmol/l, średnia				[0,86; 0,99]					
	52 tyg. okres obserwacji	0,91	0,96	ETR [95%CI] 0,95 [0,86; 1,05]	ns	0,93	0,97	ETR [95%CI] 0,96 [0,88; 1,04]	ns

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z komparatorem w zakresie wszystkich punktów końcowych odnoszących się do kontroli glikemii (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*). Natomiast po 52 tygodniach leczenia nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi technologiami tylko w zakresie redukcji skoków glikemii po posiłku w przypadku analizy *treatment policy estimand*.

W przypadku następujących punktów końcowych: masa ciała, BMI, obwód talii po 26 oraz po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność terapii SEM 7 mg nad komparatorem dla obu przedstawionych analiz – *trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*.

W zakresie zmiany poziomów cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia dla większości ocenianych punktów końcowych stwierdzono istotną statystycznie przewagę SEM 7 mg nad komparatorem, z wyjątkiem różnic między porównywanymi grupami w zakresie redukcji TG w ramach analizy *treatment policy estimated* (w tym przypadku różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej). Natomiast po 52 tygodniach leczenia istotność statystyczną przewagi SEM 7 mg nad intensyfikacją leczenia insuliną wykazano jedynie w zakresie redukcji poziomu cholesterolu całkowitego (dla *trial product estimand* i *treatment policy estimand*). W przypadku pozostałych punktów końcowych odnoszących się do gospodarki lipidowej, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 7 mg i intens. INS po 52 tygodniach terapii.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie SEM 7 mg vs. intensyfikacja INS (PIONEER 8) – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
Kontrola glikemii									
HbA1c <7%, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	70 (44,6)	11 (6,8)	9,83 [4,99; 19,38], <0,00001	0,32 [0,25; 0,40], <0,00001	74 (42,5)	12 (6,8)	9,82 [5,10; 18,92], <0,00001	0,34 [0,26; 0,42], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	53 (46,9)	10 (10,1)	7,15 [3,50; 14,59], <0,00001	0,24 [0,16; 0,31], <0,00001	67 (39,6)	16 (9,3)	6,12 [3,38; 11,09], <0,00001	0,28 [0,20; 0,36], <0,00001
HbA1c ≤6,5%, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	43 (27,4)	6 (3,7)	9,18 [3,80; 22,18], <0,00001	0,20 [0,14; 0,27], <0,00001	45 (25,9)	6 (3,4)	9,74 [4,04; 23,50], <0,00001	0,21 [0,15; 0,28], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	29 (25,7)	2 (2,0)	17,25 [4,05; 73,45], <0,00001	0,15 [0,09; 0,20], <0,00001	33 (19,5)	4 (2,3)	9,97 [3,45; 28,77], <0,00001	0,16 [0,10; 0,22], <0,00001
HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierani	26 tyg. okres obserwacji	50 (27,4)	5 (2,5)	13,56 [5,26; 34,94], <0,00001	0,25 [0,18; 0,32], <0,00001	49 (27,0)	4 (2,3)	16,58 [5,84; 47,07], <0,00001	0,25 [0,18; 0,32], <0,00001

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>				SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>			
		SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	SEM 14 mg, N=181	intens. INS, N=184	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p
a na wadze, n (%)	52 tyg. okres obserwacji	60 (32,7)	9 (5,1)	9,56 [4,57; 20,00], <0,00001	0,28 [0,21; 0,36], <0,00001	46 (25,4)	9 (4,7)	6,58 [3,11; 13,90], <0,00001	0,20 [0,13; 0,27], <0,00001
Redukcja HbA1c o $\geq 1\%$ i redukcja masy ciała o $\geq 3\%$, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	49 (31,2)	7 (4,3)	9,32 [4,09; 21,22], <0,00001	0,23 [0,16; 0,30], <0,00001	51 (29,3)	7 (4,0)	9,84 [4,33; 22,39], <0,00001	0,24 [0,17; 0,31], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	33 (29,2)	2 (2,0)	20,15 [4,76; 85,37], <0,00001	0,17 [0,11; 0,23], <0,00001	37 (21,9)	5 (2,9)	9,14 [3,50; 23,84], <0,00001	0,18 [0,11; 0,24], <0,00001
Masa ciała									
Redukcja masy ciała o $\geq 5\%$, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	57 (31,2)	5 (2,5)	16,32 [6,36; 41,89], <0,00001	0,29 [0,21; 0,36], <0,00001	56 (30,5)	5 (2,8)	15,91 [6,20; 40,85], <0,00001	0,28 [0,21; 0,35], <0,00001
	52 tyg. okres obserwacji	65 (35,7)	9 (5,0)	10,80 [5,18; 22,54], <0,00001	0,31 [0,23; 0,38], <0,00001	51 (28,1)	10 (5,2)	6,77 [3,31; 13,84], <0,00001	0,23 [0,15; 0,30], <0,00001
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$, n (%)	26 tyg. okres obserwacji	10 (6,4)	1 (0,6)	10,64 [1,35; 83,99], 0,02	0,05 [0,01; 0,08], 0,005	12 (6,9)	1 (0,6)	12,92 [1,66; 100,41], 0,01	0,06 [0,02; 0,10], 0,002
	52 tyg. okres obserwacji	16 (13,9)	0	36,57 [2,18; 614,27], 0,01	0,09 [0,05; 0,13], <0,0001	17 (9,9)	1 (0,6)	18,85 [2,48; 143,24], 0,005	0,09 [0,04; 0,13], <0,0001

W badaniu PIONEER 8 po 26 oraz 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z komparatorem w zakresie wszystkich punktów końcowych odnoszących się do kontroli glikemii (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*).

Natomiast po 26 oraz po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie komparatora odsetek chorych osiągnął redukcję masy ciała o $\geq 5\%$ oraz o $\geq 10\%$ (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*).

Tabela 27. Ocena jakości życia, satysfakcji z leczenia oraz wpływ masy ciała na jakość życia. Porównanie bezpośrednie SEM 7 mg vs. intensyfikacja INS (PIONEER 8)

Punkt końcowy		SEM p.o. vs. intens. INS – <i>trial product estimand</i>	SEM p.o. vs. intens. INS – <i>treatment policy estimand</i>
SF-36v2			
Ból fizyczny	26 tyg. okres obserwacji	MD=2,00 [95%CI: 0,26; 3,74]	bd
Ogólny stan zdrowia	52 tyg. okres obserwacji	MD=2,16 [95%CI: 0,64; 3,68].	MD=2,06 [95%CI: 0,70; 3,42]
DTSQs			
Ogólna satysfakcja z leczenia	26 tyg. okres obserwacji	MD=1,44 [95%CI: 0,35; 2,52]	MD=1,52 [95%CI: 0,34; 2,69]
	52 tyg. okres obserwacji	MD=1,52 [95%CI: 0,26; 2,78]	MD=1,28 [95%CI: 0,09; 2,47]
Satysfakcja ze stosowanej terapii (jako domena)	26 tyg. okres obserwacji	MD=0,27 [95%CI: 0,04; 0,50]	MD=0,31 [95%CI: 0,04; 0,58]

Uczucie niedopuszczalnie wysokiego poziomu glukozy we krwi	26 tyg. okres obserwacji	MD=-1,08 [95%CI: -1,43; -0,74]	MD=-0,91 [95%CI: -1,28; -0,54]
	52 tyg. okres obserwacji	MD=-0,88 [95%CI: -1,31; -0,45]	MD=-0,66 [95%CI: -1,02; -0,31]
Rekomendacja terapii	26 tyg. okres obserwacji	MD=0,39 [95%CI: 0,14; 0,65]	MD=0,40 [95%CI: 0,11; 0,49]
	52 tyg. okres obserwacji	MD=0,33 [95%CI: 0,04; 0,61]	MD=0,35 [95%CI: 0,10; 0,61]
Kontynuacji terapii	26 tyg. okres obserwacji	MD=0,26 [95%CI: 0,02; 0,49]	MD=0,29 [95%CI: 0,04; 0,54]
	52 tyg. okres obserwacji	bd	MD=0,29 [95%CI: 0,03; 0,54]

W zakresie punktów końcowych oceniających jakość życia, obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w 26 i 52 tygodniu (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*). Zaobserwowano także istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia, rekomendacji terapii czy kontynuacji terapii ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w 26 tygodniu i w 52 tygodniu badania. Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy ocenianą technologią a intensyfikacją leczenia insuliną w zakresie wpływu na redukcję masy ciała badanego za pomocą kwestionariusza IWQOL-Lite CT.

[Redacted text]

[Redacted text]

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

22 [Redacted]

23 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

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

Porównanie pośrednie SEM vs. GLP-1

Populacja chorych nieskutecznie leczonych $\geq 2\text{OAD}$

Wyniki metaanalizy sieciowej Nuho 2019

SEM 14 mg

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie pośrednie SEM 14 mg vs. GLP-1, okres obserwacji 26 ± 4 tyg. (Nuho 2019)

Punkty końcowe		Komparator		
		SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg	SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg	SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg
Kontrola glikemii, mediana [95% CI]	HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	-0,21 [-0,45; 0,04]	-0,04 [-0,29; 0,22]	0,21 [-0,03; 0,46]
	HbA1c<7%, OR	1,26 [0,66; 2,43]	0,99 [0,52; 1,96]	0,58 [0,31; 1,13]
	HbA1c $\leq 6,5\%$, OR	1,23 [0,63; 2,40]	0,98 [0,51; 1,98]	0,63 [0,33; 1,24]
Masa ciała, mediana [95% CI]	Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg	-2,14 [-3,10; -1,23]	-0,77 [-1,72; 0,15]	0,63 [-0,28; 1,52]
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy, mediana [95% CI]	SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	0,47 [-1,36; 2,29]	1,45 [-0,37; 3,29]	2,26 [0,48; 4,05]
	DBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	-1,05 [-2,22; 0,10]	0,18 [-1,00; 1,37]	0,03 [-1,11; 1,19]

DUL – dulaglutyd; SEM s.c. – semaglutyd podawany podskórnym

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie SEM 14 mg związane jest ze zbliżoną redukcją HbA1c oraz podobnymi odsetkami chorych osiągających HbA1c<7% oraz HbA1c $\leq 6,5\%$ w porównaniu do stosowania pozostałych agonistów GLP-1 (podawanych podskórnym). Żaden z wyników nie uzyskał istotności statystycznej.

Natomiast stosowanie SEM 14 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała u chorych z cukrzycą niż stosowanie dulaglutylu. Redukcja masy ciała była porównywalna w przypadku stosowania SEM podawanego doustnie 14 mg i semaglutylu podawanego podskórnym 0,5 mg i 1,0 mg.

Nie wykazano przewagi stosowania SEM 14 mg w porównaniu do innych agonistów GLP-1 w przypadku redukcji skurczowego czy rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki badania PIONEER 8 (SEM 14 mg i SEM 7 mg vs. intens. INS)

Tabela 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Porównanie bezpośrednie SEM 14 mg i SEM 7 mg vs. intensyfikacja INS (PIONEER 8)

Punkt końcowy	n			SEM 14 mg vs. intens. INS			SEM 7 mg vs. intens. INS		
	SEM 14 mg (N=181)	SEM 7 mg (N=181)	Intens. INS (N=184)	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNH [95%CI]	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNT [95%CI]
AEs łącznie	151	142	139	1,63 [0,97; 2,73] 0,08 [-0,004; 0,16]	ns ns	na	1,18 [0,72; 1,92] 0,03 [-0,06; 0,12]	ns ns	na
Poważne AEs	12	19	17	0,70 [0,32; 1,51] -0,03 [-0,08; 0,03]	ns ns	na	1,15 [0,58; 2,29] 0,01 [-0,05; 0,07]	na ns	na
Zgony	3	0	0	7,24 [0,37; 141,08] 0,02 [-0,005; 0,04]	ns ns	na	NE 0,00 [-0,01; 0,01]	NE ns	na
AEs prowadzące do przerwania leczenia (łącznie)	24	16	5	5,47 [2,04; 14,68] 0,11 [0,05; 0,16]	0,0007 0,0002	9 [6; 19]	3,47 [1,24; 9,69] 0,06 [0,01; 0,11]	0,02 0,01	16 [9; 73]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia	19	12	1	21,46 [2,84; 162,11] 0,10 [0,05; 0,15]	0,003 <0,0001	10 [6; 18]	12,99 [1,67; 101,01] 0,06 [0,02; 0,10]	0,01 0,002	16 [10; 43]
Hipoglikemia									
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	48	47	54	0,87 [0,55; 1,37] -0,03 [-0,12; 0,06]	ns ns	na	0,84 [0,53; 1,34] -0,03 [-0,13; 0,06]	ns ns	na
u chorych przyjmujących insulinę bazową	10	12	16	0,75 [0,33; 1,71] -0,04 [-0,16; 0,08]	ns ns	na	0,61 [0,26; 1,43] -0,07 [-0,18; 0,05]	ns ns	na
u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	31	29	72	1,10 [0,56; 2,14] 0,02 [-0,14; 0,18]	ns ns	na	1,32 [0,68; 2,59] 0,07 [-0,09; 0,23]	ns ns	na
u chorych przyjmujących mieszkanki insulinowe	7	6	32	0,44 [0,14; 1,39] -0,16 [-0,37; 0,06]	ns ns	na	0,48 [0,16; 1,44] -0,14 [-0,23; 0,07]	ns ns	na
Ciężka hipoglikemia	2	1	1	1,02 [0,06; 16,38] 0,0001 [-0,02; 0,02]	ns ns	na	2,04 [0,18; 22,75] 0,01 [-0,01; 0,02]	NE ns	na
u chorych przyjmujących insulinę bazową	0	0	0	NE 0,01 [-0,02; 0,05]	NE ns	na	NE 0,00 [-0,02; 0,02]	ns ns	na

Punkt końcowy	n			SEM 14 mg vs. intens. INS			SEM 7 mg vs. intens. INS		
	SEM 14 mg (N=181)	SEM 7 mg (N=181)	Intens. INS (N=184)	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNH [95%CI]	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNT [95%CI]
u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	1	1	0	3,00 [0,12; 74,87] 0,01 [-0,02; 0,05]	ns ns	na	3,13 [0,13; 78,13] 0,01 [-0,02; 0,05]	ns ns	na
u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	1	0	1	0,32 [0,01; 8,23] -0,03 [-0,11; 0,05]	ns ns	na	0,91 [0,05; 15,21] -0,003 [-0,08; 0,08]	ns ns	na
AEs układu sercowo-naczyniowego									
AEs układu sercowo-naczyniowego łącznie	5	5	5	1,02 [0,29; 3,57] 0,001 [-0,03; 0,03]	ns ns	na	1,02 [0,29; 3,57] 0,001 [-0,03; 0,03]	ns ns	na
Ostry zawał mięśnia sercowego	1	1	1	1,02 [0,06; 16,38] 0,0001 [-0,02; 0,02]	ns ns	na	1,02 [0,06; 16,38] 0,0001 [-0,02; 0,02]	ns ns	na
Cichy zawał mięśnia sercowego	1	0	1	1,02 [0,06; 16,38] 0,0001 [-0,02; 0,02]	ns ns	na	0,34 [0,01; 8,33] -0,01 [-0,02; 0,01]	ns ns	na
Udar	1	2	3	0,34 [0,03; 3,25] -0,01 [-0,03; 0,01]	ns ns	na	0,67 [0,11; 4,08] -0,01 [-0,03; 0,02]	ns ns	na
Przemijający atak niedokrwienny	0	1	0	NE 0,00 [-0,01; 0,01]	NE ns	na	3,07 0,12; 75,77 0,01 [-0,01; 0,02]	ns ns	na
Niewydolność serca	0	2	0	NE 0,00 [-0,01; 0,01]	NE na	na	5,14 [0,25; 107,79] 0,01 [-0,01; 0,03]	ns ns	na
Poszczególne AEs									
Nudności	42	30	13	3,97 [2,05; 7,70] 0,16 [0,09; 0,23]	<0,0001 <0,0001	6 [4; 11]	2,61 [1,32; 5,19] 0,10 [0,03; 0,16]	0,006 0,0005	10 [6; 33]
Biegunka	27	22	11	2,76 [1,32; 5,74] 0,09 [0,03; 0,15]	0,007 0,005	11 [6; 36]	2,18 [1,02; 4,63] 0,06 [0,003; 0,12]	0,04 0,04	16 [8; 321]
Zmniejszony apetyt	23	18	2	13,25 [3,07; 57,07] 0,12 [0,07; 0,17]	0,0005 <0,00001	8 [5; 15]	10,05 [2,30; 43,97] 0,09 [0,04; 0,13]	0,002 0,0002	11 [7; 23]
Wymioty	18	14	7	2,79 [1,14; 6,86] 0,06 [0,01; 0,11]	0,03 0,02	16 [8; 102]	2,12 [0,84; 5,38] 0,04 [-0,01; 0,09]	ns ns	na
Zapalenie nosogardła	18	21	27	0,64 [0,34; 1,21] -0,05 [-0,11; 0,02]	ns ns	na	0,76 [0,41; 1,41] -0,03 [-0,10; 0,04]	ns ns	na

Punkt końcowy	n			SEM 14 mg vs. intens. INS			SEM 7 mg vs. intens. INS		
	SEM 14 mg (N=181)	SEM 7 mg (N=181)	Intens. INS (N=184)	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNH [95%CI]	OR [95%CI] RD [9%CI]	p	NNT [95%CI]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	13	6	13	1,02 [0,46; 2,26] 0,001 [-0,05; 0,05]	ns ns	na	0,45 [0,17; 1,21] -0,04 [-0,08; 0,01]	ns ns	na
Zaparcie	12	15	5	2,54 [0,88; 7,37] 0,04 [-0,004; 0,08]	ns ns	na	3,23 [1,15; 9,10] 0,06 [0,01; 0,10]	0,03 0,02	17 [9; 109]
Dyskomfort jamy brzusznej	10	11	3	3,53 [0,95; 13,04] 0,04 [0,001; 0,08]	ns 0,04	25 [13; 1 039]	3,90 [1,07; 14,23] 0,04 [0,01; 0,08]	0,04 0,03	22 [11; 194]
Zakażenie dróg moczowych	10	NE	7	1,48 [0,55; 3,97] 0,02 [-0,03; 0,06]	ns ns	na	NE NE	NE NE	NE
Nadciśnienie tętnicze	1	4	11	0,09 [0,01; 0,68] -0,05 [-0,09; -0,02]	0,02 0,003	na	0,36 [0,11; 1,14] -0,04 [-0,08; 0,003]	ns ns	na
Inne AEs									
Zaburzenia oka łącznie	13	14	11	1,22 [0,53; 2,79] 0,01 [-0,04; 0,06]	ns ns	na	1,32 [0,58; 2,99] 0,02 [-0,03; 0,07]	ns ns	na
Retinopatia cukrzycowa	9	8	8	1,15 [0,43; 3,05] 0,01 [-0,04; 0,05]	ns ns	na	1,02 [0,37; 2,77] 0,0001 [-0,04; 0,04]	ns ns	na
Nowotwory złośliwe łącznie	2	2	0	5,14 [0,25; 107,79] 0,01 [-0,01; 0,03]	ns ns	na	5,14 [0,25; 107,79] 0,01 [-0,01; 0,03]	ns ns	na
Rak skóry	1	1	0	3,07 [0,12; 75,77] 0,01 [-0,01; 0,02]	ns ns	na	3,07 [0,12; 75,77] 0,01 [-0,01; 0,02]	ns ns	na
Rak grubego jelita	1	1	0	3,07 [0,12; 75,77] 0,01 [-0,01; 0,02]	ns ns	na	3,07 [0,12; 75,77] 0,01 [-0,01; 0,02]	ns ns	na

NE – nie oszacowano (ang. not estimable); ns – brak istotności statystycznej (ang. non-significant); na – nie dotyczy (ang. not applicable);

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

W badaniu PIONEER 8 częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych semaglutydem 14 mg, 7 mg i intensyfikacją insuliny. W badaniu nie raportowano zgonów u chorych przyjmujących semaglutyd 7 mg i insuliny. Natomiast częstość występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych SEM 14 mg oraz 7 mg w porównaniu z komparatorem. W przypadku występowania poszczególnych AEs, nudności, biegunka, zmniejszony apetyt i wymioty cechowały się istotnie statystycznie większą częstością występowania w grupie semaglutydu 14 mg oraz 7 mg w porównaniu do komparatora. Dodatkowo zaparcia i dyskomfort jamy brzusznej istotnie statystycznie częściej występowały w grupie semaglutydu 7 mg w porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliny. W przypadku SEM podawanego w dawce 14 mg, parametr bezwzględny wskazywał na istotnie statystycznie większą częstość występowania dyskomfortu jamy brzusznej u chorych na cukrzycę typu 2

w porównaniu do grupy otrzymującej insulinę. Natomiast nadciśnienie tętnicze występowało z istotnie statycznie mniejszą częstością w grupie SEM 14 mg niż w grupie komparatora. Częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia oka łącznie, retinopatia cukrzycowa, nowotwory złośliwe łącznie, rak skóry, rak jelita grubego) były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg oraz 7 mg i insuliną.

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki metaanalizy sieciowej Nuho 2019 (SEM 14 mg vs. GLP-1)

Wyniki analizy bezpieczeństwa w metaanalizie sieciowej przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 26 ± 4 tyg. oraz tylko dla dawki SEM 14 mg.

Tabela 33. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie SEM 14 mg vs. GLP-1 (Nuho 2019)

Porównanie	AEs powodujące przerwanie leczenia, OR	
	Mediana [95%CI]	
SEM 14 mg vs DULA 1,5 mg	0,88 [0,34; 2,23]	
SEM 14 mg vs SEMA s.c. 0,5 mg	1,35 [0,25; 7,40]	
SEM 14 mg vs SEMA s.c. 1,0 mg	1,26 [0,24; 7,02]	

DUL – dulaglutyd; SEM s.c. – semaglutyd podawany podskórnice

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących semaglutyd 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1 były zbliżone. Żaden z wyników nie uzyskał istotności statystycznej.

4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca, [redacted] włączył do analizy podstawowej dwa opracowania wtórne: Avgerinos 2020 oraz Li 2021. Badania nie zostały opisane przez analityków Agencji w ramach właściwej analizy klinicznej z uwagi na fakt, iż wnioskodawca nie wykorzystał wyników obu opracowań do porównania wnioskowanej interwencji z którymkolwiek z uwzględnionych komparatorów. Szczegółowa charakterystyka obu opracowań wtórnych została opisana w tabeli w rozdziale 4.1.3.1. niniejszej AWA.

W ramach dodatkowych dowodów wnioskodawca włączył do analizy trzy badania – PIONEER 3, PIONEER 6 oraz Davies 2017. Badanie PIONEER 3 zostało wykluczone przez analityków Agencji z części właściwej analizy klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator [redacted].

Z kolei w badaniu PIONEER 6 porównano zastosowanie semaglutydu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jako terapia dodana do leczenia standardowego. Ze względu na niezgodność populacji pacjentów w badaniu (brak wymogu uprzedniego leczenia 1-2 doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi lub/i insuliną)

odstąpiono od jego omówienia w niniejszej analizie weryfikacyjnej. Natomiast badanie *dosage-finding* Davies 2017, w którym oceniano stosowanie semaglutynu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg w porównaniu z semaglutynem podawanym podskórnie w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą, zostało wykluczone z części właściwej niniejszej AWA oraz analizy podstawowej wnioskodawcy z uwagi na fakt, iż stosowano w badaniu dawki SEM odmienne od wnioskowanych (3, 7 oraz 14 mg) oraz odmienne od przedstawionych w ChPL Rybelsus, a także z uwagi na fakt, iż w badaniu analizowana była populacja, która obejmowała wcześniejszy niż wnioskowany etap leczenia cukrzycy.

Dodatkowo w piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca został poproszony o uwzględnienie w analizach metaanalizy sieciowej Xia 2021, abstraktów konferencyjnych Husain 2021 oraz Rosenstock 2021, które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, a spełniały kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Wnioskodawca uaktualnił analizy o wymienione wyżej publikacje – przedstawił krótki opis poszczególnych prac. Szczegółowa charakterystyka opracowania wtórnego Xia 2021 została opisana w tabeli w rozdziale 4.1.3.1. niniejszej AWA. Poniżej przedstawiono skrótowy opis wymienionych wyżej abstraktów konferencyjnych.

Husain 2021

Niniejsza publikacja to abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki badań SUSTAIN 6 i PIONEER 6 łącznie w zależności od stosowania przed rozpoczęciem badania metforminy lub nie. W badaniu wykazano, że zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej i masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania SEM (bez względu na sposób podania) i placebo były podobne w obu analizowanych subpopulacjach, tj. w zależności od stosowania lub nie metforminy. Nie stwierdzono istotnej interakcji między wpływem leczenia na główny punkt końcowy MACE (wskaźnik 0,32) i inne punkty sercowo-naczyniowe oceniane w badaniach, a subpopulacją chorych (stosowanie lub nie metforminy). Szczegółowe wyniki przedstawione znajdują się w Aneksie do analiz HTA (uzupełnienie analiz HTA), w rozdz. 4.

Rosenstock 2021

Niniejsza publikacja to abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono ocenę zmiany poziomu CRP w zależności od zastosowanego leczenia w jednym badaniu dla semaglutynu podawanego podskórnie (SUSTAIN 3) i trzech badaniach dla SEM podawanego doustnie (PIONEER 1, PIONEER 2 i PIONEER 5, badania niewłączone w części głównej analizy klinicznej). W badaniach wykazano istotne zmniejszenie poziom hsCRP (wysoko czułe białko C-reaktywne) w stosunku do wartości początkowych we wszystkich badaniach i w porównaniu ze wszystkimi komparatorami z wyjątkiem placebo (badanie PIONEER 8). Szczegółowe wyniki przedstawione znajdują się w Aneksie do analiz HTA (uzupełnienie analiz HTA), w rozdz. 4.

4.2.2.2 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Jako datę wyszukiwania wskazano 02.03.2021 r. Przeszukano także bazę European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance 2021) prowadzonej przez EMA.

W wyniku wyszukiwania na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania semaglutynu.

Wnioskodawca natomiast odnalazł informacje na stronie Europejskiej Agencji Leków, która zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką w przypadku stosowania leków z grupy GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2 (EMA 2013). Dodatkowo, wyniki badania Abrahami 2018 sugerują, że w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi drugiej lub trzeciej linii, stosowanie inhibitorów DPP-4 i prawdopodobnie agonistów receptora GLP-1 może być związane ze zwiększonym ryzykiem raka dróg żółciowych u dorosłych z cukrzycą typu 2 (EMA 2019).

Wnioskodawca odnalazł także informacje na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, która zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki i zmian przednowotworowych trzustki w przypadku stosowania leków inkretynowych u chorych z cukrzycą typu 2 i wzywa zarówno pacjentów, jak i pracowników służby zdrowia do zgłaszania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków (FDA 2018). Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono również

informacje, że semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus), analogicznie jak inne analogi receptora GLP-1, może powodować cukrzycową kwasicę ketonową (FDA 2019) i hipoglikemię (FDA 2020).

Ponadto wnioskodawca przedstawił w formie tabelarycznej zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd odnalezione w bazie European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance 2021). Szczegóły znajdują się w rozdz. 9.4 AKL wnioskodawcy.

Analityk Agencji w dniu 1.09.2021 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, jakie powinny zostać uwzględnione w niniejszej AWA.

ChPL Rybelsus (data ostatniej aktualizacji 21.12.2020 r.)

Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), stwierdzonych we wszystkich badaniach klinicznych fazy IIIa u pacjentów z cukrzycą typu 2 (szczegółowy opis badań i wyników został przedstawiony w ChPL Rybelsus²⁴). Częstość działań niepożądanych określono na podstawie zbiorczych danych z badań fazy IIIa, wykluczając badanie kliniczne oceniające zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Jako działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) wskazano:

- hipoglikemię²⁵ podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika;
- nudności, biegunka;

Jako działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wskazano:

- hipoglikemia podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi;
- zmniejszenie apetytu;
- powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej²⁶;
- wymioty;
- ból brzucha;
- wzdęcie brzucha;
- zaparcie;
- dyspepsja;
- zapalenie żołądka;
- choroba refluksowa przełyku;
- nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych;
- zmęczenie;
- zwiększona aktywność lipazy;
- zwiększona aktywność amylazy.

4.3 Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy przyjęto, że we wnioskowanym wskazaniu komparatorami dla semaglutydu będą: u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD: inhibitory SGLT-2 oraz agoniści receptora GLP-1 (z uwagi

²⁴ W 10 badaniach klinicznych fazy IIIa 5 707 pacjentów otrzymywało SEM w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy we krwi. Czas trwania leczenia wynosił od 26 tygodni do 78 tygodni. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w trakcie badań klinicznych były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), i biegunka (bardzo często).

²⁵ Hipoglikemię zdefiniowano jako stężenie glukozy we krwi $< 3,0$ mmol/l lub < 54 mg/dl.

²⁶ Do powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej należą: konieczność fotokoagulacji siatkówki, konieczność leczenia preparatami podawanymi do ciała szklistego, krwotok do ciała szklistego i utrata wzroku związana z cukrzycą (niezbyt często). Częstość określono na podstawie badania klinicznego oceniającego zdarzenia sercowo-naczyniowe podczas podskórnego podawania semaglutydu, jednak nie można wykluczyć, że stwierdzone ryzyko powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej dotyczy także produktu leczniczego Rybelsus.

na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), a u chorych nieskutecznie leczonych $\geq 10AD$ i insuliną: intensyfikacja leczenia insuliną.

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na badaniu klinicznym pierwotnym z randomizacją bezpośrednio porównującym semaglutyd podawany doustnie z placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy – PIONEER 8

Ponadto ostatecznie włączono do analizy trzy opracowania wtórne: Avgerinos 2020, Li 2021 oraz Xia 2021. Celem pierwszego przeglądu systematycznego Avgerino była ocena skuteczności i bezpieczeństwa analogu receptora GLP-1 – semaglutydu podawanego doustnie – w populacji chorych z cukrzycą typu 2, z kolei celem przeglądu Li 2021 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwcukrzycowymi u chorych z cukrzycą typu 2. Natomiast celem przeglądu systematycznego Xia 2021 było porównanie i uszeregowanie w zależności od skuteczności w zakresie zmiany poziomu glukozy we krwi i masy ciała 8 agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego (GLP-1) u chorych z cukrzycą typu 2.

Wyniki przedstawione w opracowaniu Avgerinos 2020 na podstawie badania PIONEER 8 wskazują na większą redukcję HbA1c i masy ciała u chorych leczonych semaglutydem podawanym doustnie w porównaniu z placebo jako terapia dodana do insuliny±metforminy (HbA1c: MD=-0,80% [95%CI: -0,97; -0,63], masa ciała: MD=-3,35 kg [95%CI: -4,28; -2,42]).

Z kolei zgodnie z wynikami badania PIONEER 8 przedstawionymi w opracowaniu Li 2021, stosowanie semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z placebo jako terapia dodana do insuliny±metforminy związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c, masy ciała, FPG i SMPG (HbA1c: MD=-1,05% [95%CI: -1,23; -0,87], masa ciała: MD=-2,65 kg [95%CI: -3,26; -2,04], FPG: MD=-1,76 mmol/l [95%CI: -2,28; -1,24], SMPG: MD=-1,60 mmol/l [95%CI: -2,08; -1,12]). Odsetek chorych z HbA1c <7% był istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych semaglutydem podawanym doustnie w porównaniu z placebo (RR=7,40 [95%CI: 4,24; 12,90]). W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy semaglutydem podawanym doustnie, a placebo w zakresie częstości występowania zgonu bez względu na przyczynę, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, udaru, jak również zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie oraz hipoglikemii.

Wyniki metaanalizy sieciowej Xia 2021 wykazały, że stosowanie semaglutydu 14 mg związane jest ze zbliżoną redukcją HbA1c w porównaniu do stosowania semaglutydu podawanego podskórnym 1,0 mg (SMD=-0,16 [95%CI: -0,48; 0,17]) oraz istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c w porównaniu do stosowania dulaglutydu 1,5 mg (SMD=-1,78 [95%CI: -2,59; -0,98]). W zakresie bezpieczeństwa wyniki metaanalizy sieciowej wykazały porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dla porównania semaglutydu 14 mg z dulaglutydem 1,5 mg i semaglutydem podawanym podskórnym 1,0 mg oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania hipoglikemii u chorych stosujących semaglutyd 14 mg w porównaniu z dulaglutydem 1,5 mg i semaglutydem podawanym podskórnym 1,0 mg.

W ramach dodatkowych dowodów wnioskodawca włączył do analizy trzy badania – PIONEER 3, PIONEER 6 oraz Davies 2017. Powody wykluczenia powyższych badań z części właściwej analizy klinicznej zostały przedstawione w rozdz. 4.2.2.1 niniejszej AWA, w ramach informacji dodatkowych na podstawie innych źródeł.

Do analizy nie włączono żadnego badania efektywności praktycznej dla semaglutydu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo semaglutydu w postaci doustnej ze wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami – inhibitorami SGLT-2 i analogami GLP-1. Ponadto, ograniczenia analizy wynikają również z tego, iż nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych – analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą ± pochodną sulfonylomocznika lub insuliną ± metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Bezpośrednie porównanie semaglutydu podawanego doustnie z intensyfikacją leczenia insuliną po nieskuteczności leczenia insuliną ± metforminą na podstawie badania PIONEER 8 (*treatment policy estimand*) wykazało istotnie statystyczną większą skuteczność semaglutydu 14 mg oraz 7 mg w zakresie m.in. redukcji poziomu HbA1c, osiągnięcia poziomu HbA1c<7%, FPG oraz redukcji masy ciała (po 26 i 52 tygodniach leczenia). Obserwowano także istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w zakresie ogólnego stanu zdrowia (w 52. tygodniu) oraz zdrowia psychicznego (w 26. tygodniu tylko dla SEM podawanego w dawce 14 mg). U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych SEM 14 mg w porównaniu z komparatorem obserwowano również istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego wyniku kwestionariusza

IWQOL-Lite CT oraz wyniku w domenie psychospołecznej (w 26 i 52 tyg. badania). Ponadto w grupie SEM 14 mg i 7 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z intens. INS w 26 i 52 tygodniu.

Z kolei w analizie bezpieczeństwa dla SEM 14 mg i 7 mg częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem i insuliną. Obserwowano porównywalne częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach. W badaniu PIONEER 8 nie raportowano zgonów u chorych przyjmujących SEM 7 mg i intensyfikację leczenia insuliną. Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia) była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych SEM 14 mg oraz 7 mg w porównaniu z komparatorem. Poza tym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych semaglutydem 14 mg, 7 mg i w grupie komparatora.

Porównanie SEM podawanego doustnie w dawce 14 mg z pozostałymi agonistami receptora GLP-1 na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Nuho 2019 wykazało zbliżoną kontrolę glikemii w zakresie redukcji HbA1c i osiągnięcia poziomu HbA1c < 7% lub ≤ 6,5%. Porównanie z dulaglutydem wskazywało dodatkowo na istotnie statystycznie większą korzyść kliniczną w zakresie redukcji masy ciała w przypadku stosowania semaglutydu. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy (zmiana SBP i DBP) był w większości porównywalny dla semaglutydu doustnego 14 mg i pozostałych agonistów receptora GLP-1. Wyjątek stanowiło porównanie z semaglutydem podskórnym w dawce 1 mg, w przypadku którego wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcją SBP dla semaglutydu doustnego.

W zakresie analizy bezpieczeństwa metaanaliza sieciowa Nuho 2019 wykazała zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia dla semaglutydu doustnego w 14 mg w porównaniu z pozostałymi agonistami receptora GLP-1.

Według ChPL Rybelsus do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu semaglutydem należą: hipoglikemia (podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika) oraz nudności i biegunka.

Podsumowując, otrzymane wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują, że stosowanie semaglutydu podawanego doustnie w populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą typu 2 znamienne statystycznie wpływało na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w bezpośrednim porównaniu do intensyfikacji insulinoterapii.

. W przypadku porównania pośredniego z pozostałymi agonistami GLP-1, stosowanie semaglutydu podawanego doustnie jedynie istotnie statystycznie doprowadzało do redukcji masy ciała.

Lek ma względnie bezpieczny profil działań niepożądanych, najczęściej występujące to działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. Należy tu jednak zwrócić także uwagę na nieliczne przypadki wystąpienia hipoglikemii, retinopatii cukrzycowej oraz nowotworów. Wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z ograniczeniami, głównie jeśli chodzi o populację wskazaną wnioskowaną. Niemniej jednak brak jest dowodów naukowych lepszej jakości, które pozwoliłyby na porównanie zastosowania semaglutydu i wskazanych komparatorów, z uwzględnieniem specyficznych subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanych we wniosku refundacyjnym.

5 Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1 Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1 Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutynu podawanego doustnie (Rybelsus) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie semaglutynu (SEM):

- u chorych leczonych \geq 2OAD z:
 - inhibitorami SGLT-2 (komparator główny), tj. empagliflozyną (EMPA), kanagliflozyną (CANA) i dapagliflozyną (DAPA);
 - agonistami receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI \geq 35 kg/m²), tj. semaglutylem i dulaglutylem podawanymi podskórnymi;
- u chorych leczonych \geq 1OAD i insuliną z intensyfikacją leczenia insuliną.

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). „Z uwagi na fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutynu stosowanego doustnie w populacji chorych leczonych \geq 2OAD, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutylid i dulaglutylid podawane podskórnymi (...)).”

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 50 lat. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał: „Zgodnie z danymi GUS na 2018 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata. Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzi do modelu w wieku 57,9 lat (populacja całkowita) zgodnie z badaniem PIONEER 3, uznano 50-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z cukrzycą typu 2.” Jednakże, w przyjętym horyzoncie czasowym wyróżniono 2 etapy:

- pierwszy: 3-letni, w trakcie którego podawany jest SEM lub komparator;
- drugi: „ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutylem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną (...).”

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono z wykorzystaniem internetowej aplikacji CORE Diabetes Model v.9.0 (CDM), „stworzoną do modelowego ujęcia kluczowych aspektów cukrzycy typu 2, wykorzystującą modele Markowa (symulację Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi) z cyklami rocznymi.” „Uwzględnia ona wyjściową charakterystykę kohorty pacjentów, historię powikłań, obecne i przyszłe postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. management) wraz z leczeniem towarzyszącym, badania przesiewowe oraz zmiany w parametrach fizjologicznych zachodzące w czasie. Pozwala na oszacowanie rozwoju powikłań, średniej długości życia, QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji.”

„CDM składa się z kilkunastu submodeli, które mają za zadanie symulację istotnych powikłań występujących w cukrzycy. Należą do nich: zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, obrzęk plamki żółtej, zaćma, hipoglikemia, nefropatia, neuropatia, retinopatia, zespół stopy cukrzycowej i amputacje, udary, kwasica ketonowa i mleczanowa, obrzęki, depresja oraz umieralność z przyczyn niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy.” „Každy z submodeli biegnie równocześnie i równolegle, umożliwiając

pacjentom rozwój różnorodnych powikłań w każdym cyklu Markowa w okresie symulacji. Progresa jednego lub więcej powikłań wpływa na prawdopodobieństwo przejść w submodelach” („jeżeli u pacjenta wprowadzonego do modelu wystąpi powikłanie, wartość zmiennej śledzącej dotyczącej tego powikłania u danego pacjenta zmienia się z 0 na 1. Zmienia się również odpowiednio ryzyko rozwoju innych powikłań u takiego pacjenta.”).

„W większości submodeli cykl wynosi 1 rok. Wyjątkiem jest długość cyklu w modelu dotyczącym stopy cukrzycowej i hipoglikemii, gdzie wynosi on odpowiednio 1 i 3 miesiące.”

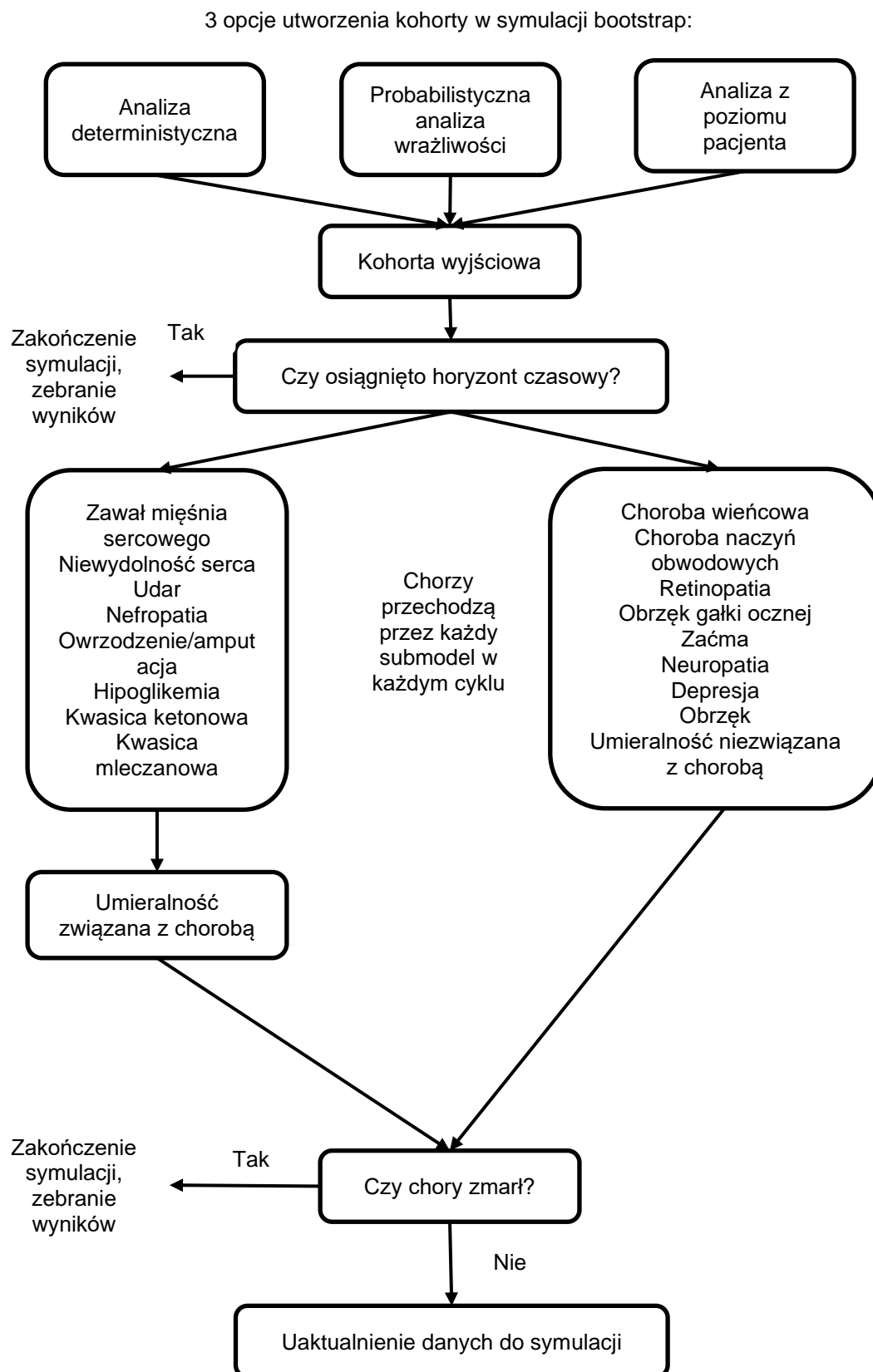
„Podstawowym założeniem analizy jest przyjęcie podejścia tzw. zintensyfikowanego leczenia, które imituje ścieżkę terapeutyczną bardziej realistycznie niż dożywnotnie stosowanie jakiegokolwiek innej niż insulina opcji terapeutycznej.”

„W strukturze modelu CORE można wyróżnić: interfejs użytkownika, bazę danych wejściowych, procesor oraz bazę danych wyjściowych.” Baza danych wejściowych zawiera dane określone przez użytkownika oraz domyślnie wartości modelu, baza ta obejmuje:

- dane epidemiologiczne kohorty (w tym czynniki demograficzne, wyjściowe czynniki ryzyka i wyjściowe powikłania);
- dane kliniczne (w tym: ogólne dane opisujące naturalną progresję choroby w modelu, związek czynników ryzyka z powikłaniami cukrzycy, wpływ leczenia towarzyszącego na przebieg choroby, modelowanie umieralności);
- dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych (w tym: ścieżki terapeutyczne, efekty leczenia, zmiany w parametrach fizjologicznych);
- dane ekonomiczne (w tym: koszty, stopy dyskontowe, wartości użyteczności).

„Każdy pacjent jest określany zgodnie z ustawieniami wybranymi przez użytkownika i przechodzi symulację w modelu. Prawdopodobieństwo rozwoju powikłań, przejścia do kolejnego etapu zaawansowania choroby lub zgonu jest porównywane do przypadkowej liczby generowanej z rozkładem jednostajnym (pomiędzy 0 a 1). Jeżeli wygenerowana liczba nie jest większa od prawdopodobieństwa zdarzenia przyjmuje się, że to zdarzenie wystąpi. Czynniki określone dla kohorty wpływają na długoterminowe wyniki kliniczne i ekonomiczne. Podczas gdy podstawowa charakterystyka kohorty jest definiowana na początku symulacji, czynniki ryzyka i historia powikłań aktualizowane są poprzez symulację na koniec każdego cyklu, co odpowiadać ma naturalnej patofizjologicznej progresji i zmieniającemu się ryzyku powikłań (zazwyczaj rosnącemu) w okresie trwania cukrzycy.”

Na poniższym rysunku przedstawiono schematyczną strukturę modelu. Schemat uwzględnia niewykorzystaną w AE wnioskodawcy analizę z poziomu indywidualnego pacjenta. Szczegółowy opis modelu znajduje się w rozdz. 8.1 oraz Aneksie 1. AE wnioskodawcy.



Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy (model CORE)

5.1.2 Dane wejściowe do modelu

„Z uwagi na konieczność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy analizowany w badaniach klinicznych konieczne było przyjęcie schematycznego podejścia dotyczącego czasu leczenia analizowaną interwencją i komparatorem. W niniejszej analizie pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutydu lub komparatora. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutydem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną w dawce 40 IU/d w populacji chorych leczonych \geq 2OAD (DDD, zgodnie z WHO) lub 65 IU w populacji chorych leczonych \geq 1 OAD i insuliną, stosowaną dożywno w skojarzeniu z metforminą (drugi etap). Wybrane podejście jest spójne z uwzględnionym w analizie ekonomicznej dla semaglutydu podawanego podskórnie (Ozempic) po zastosowaniu uwagi AOTMiT dotyczącej uwzględnienia w ramach intensyfikacji terapii insuliny dodanej do metforminy.”

Skuteczność kliniczna

W zakresie oceny skuteczności, w modelu ekonomicznym wnioskodawcy wykorzystano następujące wyniki zdrowotne: zmianę poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), zmianę ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP), zmianę ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP), zmianę stężenia cholesterolu całkowitego (TC), zmianę stężenia LDL, zmianę stężenia HDL, zmianę stężenia trójglicerydów (TG), zmianę wskaźnika masy ciała (BMI) oraz zmianę wskaźnika przesączenia kłębuszkowego (eGFR). Natomiast w odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa, w modelu uwzględniono: częstość ciężkich hipoglikemii, częstość łagodnych hipoglikemii oraz częstość nocnych hipoglikemii.

„Parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z domyślnymi wartościami dla aktualnej wersji modelu CORE (‘CORE Default v.9.0’), zmodyfikowanymi w odniesieniu do umieralności niezwiązanej z chorobą w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS)”.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych, a także charakterystykę populacji wejściowych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy oraz badania PIONEER 3, wykluczonego z AKL wnioskodawcy ze względu na niewłaściwy komparator:

- dla porównania SEM vs inhibitory SGLT-2 w populacji chorych leczonych \geq 2OAD: wykorzystano wyniki badania PIONEER 3 i [REDACTED].

[REDACTED]
[REDACTED] W analizie podstawowej wykorzystano dane z najdłuższego okresu obserwacji, w którym możliwe było przeprowadzenie porównania SEM względem komparatorów (tj. 52 ± 4 tyg.), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne dane (wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 26 ± 4 tyg.).

- dla porównania SEM vs intensyfikacja insulinoaterapii (placebo) w populacji chorych leczonych \geq 1OAD i insuliną: wykorzystano wyniki badania PIONEER 8.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z najdłuższego okresu obserwacji, w którym możliwe było przeprowadzenie porównania SEM względem komparatora (tj. 52 tyg. dla analizy skuteczności i 57 tyg. dla analizy bezpieczeństwa).

Analogicznie do podejścia zaprezentowanego w analizie ekonomicznej dla SEM podawanego podskórnie (AWA Ozempic), przyjęto założenie o liniowej zmianie HbA1c do wartości 7% w pierwszym roku leczenia SEM i utrzymanie na tym poziomie do momentu intensyfikacji leczenia, czyli do upływu 3 lat. Założono również niezmiennosc wskaźnika BMI podczas leczenia SEM bądź komparatorem i powrót do wartości początkowej w wyniku intensyfikacji terapii.

„Zmiany poszczególnych parametrów po intensyfikacji leczenia przyjęto zgodnie z danymi globalnymi Wnioskodawcy jak w przypadku intensyfikacji leczenia po zastosowaniu semaglutydu 14 mg.

Po zastosowaniu efektów intensyfikacji leczenia przyjęto dalszy wzrost HbA1c (...).”

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty terapii: „koszty nabycia substancji czynnych (semaglutydu, inhibitorów SGLT-2 i insuliny), koszt zakupu doustnych leków przeciwcukrzycowych (tj. leczenia skojarzonego), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów)”;
- koszty leczenia powikłań:

- koszty postępowania z pacjentem, w tym: koszty statyn, aspiryny, inhibitorów konwertazy angiotensyny, badań przesiewowych (w kierunku mikroalbuminurii, proteinurii, chorób oczu, stopy cukrzycowej), przerwania leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN oraz koszty niestandardowego leczenia owrzodzenia;
- koszty: powikłań sercowo-naczyniowych, powikłań związanych z nerkami, ostrych powikłań, powikłań związanych z narządem wzroku, neuropatii, owrzodzeń, amputacji;
- koszty innego postępowania medycznego w leczeniu cukrzycy, obejmujące leczenie towarzyszące, diagnostykę oraz inne parametry.

„ (...) Koszty leków refundowanych w cukrzycy – insuliny bazowej (NPH, długodziałających analogów insuliny) i pozostałych preparatów insuliny, oraz metforminy i glimepirydu, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r. jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowaną w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań we wrześniu 2020 r. (najnowsze dane sprzedażowe NFZ).

W przypadku igieł i lancetów wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto koszty z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średnia kosztów wszystkich dostępnych prezentacji.”

„W analizie uwzględniono dawki semaglutytu 14 mg i 7 mg. Nie uwzględniono semaglutytu w dawce 3 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą. Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań PIONEER 3 i PIONEER 8 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutytu w dawce 3 mg. Wybiórcza ocena skuteczności dawki 3 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych.”

„Przyjęto, że semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insuliny finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.).”

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawca posłużył się wartościami użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych domyślnymi dla modelu CORE (wersja 9.0), które zostały wyznaczone „na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych”.

„W modelu CORE, wartość QALY liczona jest jako funkcja stanów powikłań cukrzycy osiągnięta w ciągu roku symulacji, skorygowana o działania niepożądane, które mogą pojawić się podczas cyklu, tj. jednego roku. W przypadku, gdy pacjent ma więcej niż jedno powikłanie cukrzycy z przypisaną wartością użyteczności, model wykorzystuje do obliczeń wartość niższą. Jeżeli u pacjenta wystąpi działanie związane z utratą użyteczności, o wartość tę obniżona zostaje wartość użyteczności powikłania dla tego roku.”

Przeгляд systematyczny użyteczności przeprowadzony przez wnioskodawcę wykazał zgodność wartości zaimplementowanych w modelu z danymi literaturowymi.

Poszczególne wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości, a także źródła danych wykorzystanych w modelu CORE przedstawiono w rozdz. 8.2.3. oraz Aneksie 7. w AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 34. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie

Parametr	Wartość / założenie	Źródło
Dyskontowanie	koszty: 5%, efekty: 3,5%	Wytyczne AOTMiT, Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych

Parametr	Wartość / założenie		Źródło			
Horyzont czasowy	dożywotni (50 lat)		założenie wnioskodawcy			
Długość cyklu w modelu	rok		założenie wnioskodawcy, domyślne wartości w modelu ekonomiczny CORE Default v.9.0			
Kolejne etapy leczenia	Tabela 35. Kolejne etapy leczenia			założenie wnioskodawcy, AWA Ozempic		
	Populacja	Porównanie	Etap I		Etap II	
	≥ 2OAD	SEM vs SGLT-2	SEM 7 mg lub 14 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d		INS 40 IU + MET 2 g/d	
			EMPA 10 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d			
			CANA 100 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d			
≥ 1OAD + INS	SEM vs dostosowanie INS	DAPA 10 mg + MET 2 g/d + SUL 4 mg/d	INS 65 IU + MET 2 g/d			
		SEM 7 mg + INS 49 IU + MET 2 g/d				
		SEM 14 mg + INS 48 IU + MET 2 g/d				
		INS 65 IU + MET 2 g/d				
Skuteczność i bezpieczeństwo						
Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowej)	Tabela 36. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy: porównanie SEM vs inhibitory SGLT-2 [średnia ± SE]			Badanie PIONEER 3, PIONEER 8		
	Parametr	RCT PIONEER 3*				
		SEM 7 mg	SEM 14 mg		EMPA 10 mg	
	HbA1c (%)					
	SBP (mmHg)					
	DBP (mmHg)					
	TC (mg/dl)					
	LDL (mg/dl)					
	HDL (mg/dl)					
	TG (mg/dl)					
BMI (kg/m ²)						
eGFR (mL/min/1,73 m ²)						

Parametr	Wartość / założenie	Źródło																																											
	<p>Tabela 37. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy: porównanie SEM vs intensyfikacja leczenia INS (placebo) [średnia ± SE]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="3">RCT PIONEER 8*</th> </tr> <tr> <th>SEM 7 mg</th> <th>SEM 14 mg</th> <th>Intensyfikacja INS (PLC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>SBP (mmHg)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>DBP (mmHg)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>TC (mg/dl)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>LDL (mg/dl)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>HDL (mg/dl)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>TG (mg/dl)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>eGFR (mL/min/1,73 m²)</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table> <p>[redacted]</p>	Parametr	RCT PIONEER 8*			SEM 7 mg	SEM 14 mg	Intensyfikacja INS (PLC)	HbA1c (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SBP (mmHg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	DBP (mmHg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TC (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	LDL (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	HDL (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	TG (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	BMI (kg/m ²)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	eGFR (mL/min/1,73 m ²)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Parametr	RCT PIONEER 8*																																												
	SEM 7 mg	SEM 14 mg	Intensyfikacja INS (PLC)																																										
HbA1c (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
SBP (mmHg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
DBP (mmHg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
TC (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
LDL (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
HDL (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
TG (mg/dl)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
BMI (kg/m ²)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
Bezpieczeństwo (zmiana w stosunku do wartości początkowej)	<p>Tabela 38. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy: porównanie SEM vs inhibitory SGLT-2 [średnia]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="2">RCT PIONEER 3*</th> <th colspan="2">[redacted]</th> </tr> <tr> <th>SEM 7 mg</th> <th>SEM 14 mg</th> <th>EMPA 10 mg</th> <th>[redacted]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	RCT PIONEER 3*		[redacted]		SEM 7 mg	SEM 14 mg	EMPA 10 mg	[redacted]	Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Badanie PIONEER 3, [redacted], PIONEER 8 [redacted]																			
	Parametr		RCT PIONEER 3*		[redacted]																																								
		SEM 7 mg	SEM 14 mg	EMPA 10 mg	[redacted]																																								
	Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																								
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																									
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																									
<p>Tabela 39. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w analizie podstawowej wnioskodawcy: porównanie SEM vs intensyfikacja leczenia INS (placebo) [średnia]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="3">RCT PIONEER 8*</th> </tr> <tr> <th>SEM 7 mg</th> <th>SEM 14 mg</th> <th>Intensyfik. INS (PLC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	RCT PIONEER 8*			SEM 7 mg	SEM 14 mg	Intensyfik. INS (PLC)	Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]																														
Parametr		RCT PIONEER 8*																																											
	SEM 7 mg	SEM 14 mg	Intensyfik. INS (PLC)																																										
Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	[redacted]	[redacted]	[redacted]																																										

Parametr		Wartość / założenie			Źródło	
		Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	■	■	■	
Koszty i zużycie zasobów						
SEM	dawkowanie	1 tabletkę (7 mg lub 14 mg)/d (tj. 365,25 podań/rok; 12,8 opakowań/rok)			założenie wnioskodawcy, ChPL Rybelsus	
	cena zbytu netto	SEM 3 mg: ■ SEM 7 mg: ■ SEM 14 mg: ■				
	koszt leku/rok	SEM 7 mg: perspektywa NFZ: ■, perspektywa wspólna: ■ SEM 14 mg: perspektywa NFZ: ■, perspektywa wspólna: ■				
EMPA	dawkowanie	10 mg/d			założenie wnioskodawcy	
	koszt leku/rok	perspektywa NFZ: 1 518,14 PLN perspektywa wspólna: 2 222,55 PLN				
CANA	dawkowanie	100 mg/d				założenie wnioskodawcy
	koszt leku/rok	perspektywa NFZ: 1 518,22 PLN perspektywa wspólna: 2 251,64 PLN				
DAPA	dawkowanie	10 mg/d			Obwieszczenie MZ z 18.02.2021 r., dane sprzedażowe NFZ	
	koszt leku/rok	perspektywa NFZ: 1 518,22 PLN perspektywa wspólna: 2 168,85				
MET ²⁷	dawkowanie	2 g/d			założenie wnioskodawcy, DDD wg WHO	
	odsetek pacjentów stosujących lek w subpopulacji ≥ 2OAD	100%			założenie wnioskodawcy	
	koszt leku/rok	perspektywa NFZ: 126,72 PLN perspektywa wspólna: 243,36 PLN			założenie wnioskodawcy, obwieszczenie MZ z 18.02.2021 r., dane sprzedażowe NFZ	
SUL ²⁸	dawkowanie	4 mg/d			założenie wnioskodawcy, AE Victoza ²⁹ (liraglutyd)	
	odsetek pacjentów stosujących lek w subpopulacji ≥ 2OAD	100%			założenie wnioskodawcy	
	koszt leku/rok	perspektywa NFZ: 116,12 PLN perspektywa wspólna: 223,16 PLN			założenie wnioskodawcy, obwieszczenie MZ z 18.02.2021 r., dane sprzedażowe NFZ	
INS	dawkowanie w subpopulacji ≥ 1OAD + INS	średnia dawka dodana do SEM 14 mg: 48 IU średnia dawka dodana do SEM 7 mg: 49 IU			badanie PIONEER 8, założenie wnioskodawcy	

²⁷ MET - metformina

²⁸ SUL – pochodna sulfonilomocznika; w AE wnioskodawcy jako SUL przyjęto glimepiryd wskazując, że jest to „najczęściej stosowana pochodna sulfonilomocznika w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej” oraz, że takie podejście jest „zgodne z analizą dla liraglutynu”.

²⁹ AE Victoza (liraglutyd) – analiza ekonomiczna dla leku Victoza, nr w BIP AOTMiT: 80/2017 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf

Parametr		Wartość / założenie				Źródło																		
	dawkowanie w ramach intensyfikacji insulinoterapii	subpopulacja \geq 2OAD: INS (średnia ważona udziałem w rynku wszystkich preparatów insulin): 40 IU, podawane 3 razy na dobę + MET: 2 g/d subpopulacja \geq 1OAD + INS: INS (średnia ważona udziałem w rynku wszystkich preparatów insulin): 65 IU, podawane 3 razy na dobę + MET: 2 g/d				założenie wnioskodawcy, DDD wg WHO																		
	badanie glikemii	5 pomiarów stężenia glukozy/d				założenie wnioskodawcy																		
	koszt w subpopulacji \geq 1OAD + INS	Tabela 40. Koszty INS (średnia ważona udziałem w rynku wszystkich preparatów insulin) w leczeniu subpopulacji \geq 1OAD + INS <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substancja</th> <th rowspan="2">PDD</th> <th colspan="2">Perspektywa [koszt roczny terapii]</th> </tr> <tr> <th>NFZ</th> <th>wspólna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INS: w grupie SEM 7 mg + MET</td> <td>49 IU</td> <td>1 126,50 PLN</td> <td>1 452,46 PLN</td> </tr> <tr> <td>INS: w grupie SEM 14 mg + MET</td> <td>48 IU</td> <td>1 103,51 PLN</td> <td>1 422,82 PLN</td> </tr> <tr> <td>INS: w grupie MET</td> <td>65 IU</td> <td>1 494,33 PLN</td> <td>1 926,73 PLN</td> </tr> </tbody> </table>				Substancja	PDD	Perspektywa [koszt roczny terapii]		NFZ	wspólna	INS: w grupie SEM 7 mg + MET	49 IU	1 126,50 PLN	1 452,46 PLN	INS: w grupie SEM 14 mg + MET	48 IU	1 103,51 PLN	1 422,82 PLN	INS: w grupie MET	65 IU	1 494,33 PLN	1 926,73 PLN	założenie wnioskodawcy, obwieszczenie MZ z 18.02.2021 r., dane sprzedażowe NFZ
Substancja	PDD	Perspektywa [koszt roczny terapii]																						
		NFZ	wspólna																					
INS: w grupie SEM 7 mg + MET	49 IU	1 126,50 PLN	1 452,46 PLN																					
INS: w grupie SEM 14 mg + MET	48 IU	1 103,51 PLN	1 422,82 PLN																					
INS: w grupie MET	65 IU	1 494,33 PLN	1 926,73 PLN																					
koszt w ramach intensyfikacji insulinoterapii	Tabela 41. Koszty INS (średnia ważona udziałem w rynku wszystkich preparatów insulin) w ramach intensyfikacji insulinoterapii <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substancja</th> <th rowspan="2">PDD</th> <th colspan="2">Perspektywa [koszt roczny terapii]</th> </tr> <tr> <th>NFZ</th> <th>wspólna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INS w subpopulacji \geq 2OAD</td> <td>40 IU</td> <td>919,59 PLN</td> <td>1 185,68 PLN</td> </tr> <tr> <td>INS w subpopulacji \geq 1OAD + INS</td> <td>65 IU</td> <td>1 494,33 PLN</td> <td>1 926,73 PLN</td> </tr> </tbody> </table>				Substancja	PDD	Perspektywa [koszt roczny terapii]		NFZ	wspólna	INS w subpopulacji \geq 2OAD	40 IU	919,59 PLN	1 185,68 PLN	INS w subpopulacji \geq 1OAD + INS	65 IU	1 494,33 PLN	1 926,73 PLN						
Substancja	PDD	Perspektywa [koszt roczny terapii]																						
		NFZ	wspólna																					
INS w subpopulacji \geq 2OAD	40 IU	919,59 PLN	1 185,68 PLN																					
INS w subpopulacji \geq 1OAD + INS	65 IU	1 494,33 PLN	1 926,73 PLN																					
Koszty leczenia powikłań		Tabela 15. w AE wnioskodawcy (str. 56-59)				AE Victoza (liraglutyd), zarządzenia Prezesa NFZ, informator o umowach NFZ																		
Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy		Tabela 16. w AE wnioskodawcy (str. 60-61)				domyślne wartości w modelu ekonomicznym CORE Default v.9.0																		
Użyteczności																								
Wartości użyteczności		Tabela 12. w AE wnioskodawcy (str. 50-51)				domyślne wartości w modelu ekonomicznym CORE Default v.9.0																		

PDD – przepisana dawka dobową (ang. prescribed daily dose)

5.2 Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1 Wyniki analizy podstawowej

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

W ramach grupy leczonej \geq 2 OAD wnioskodawca ograniczył analizę podstawową do porównania SEM z EMPA³⁰. Zdaniem analityków Agencji takie podejście wpływa negatywnie na przejrzystość analizy, dlatego poniżej przedstawiono wyniki dla porównania SEM ze wszystkimi komparatorami.

³⁰ Jako uzasadnienie zastosowanego podejścia wnioskodawca wskazuje: „W zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto empagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości.”

Populacja ≥ 2 OADTabela 42. Wyniki analizy podstawowej – populacja leczona nieskutecznie ≥ 2 OAD

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	SEM	EMPA	CANA	DAPA	SEM	EMPA	CANA	DAPA
SEM 7 mg								
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł]								
Efekt [QALY]								
Efekt inkrementalny [QALY]								
ICUR [zł/QALY]								
SEM 14 mg								
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł]								
Efekt [QALY]								
Efekt inkrementalny [QALY]								
ICUR [zł/QALY]								

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEM (zarówno SEM 7 mg i SEM 14 mg) w miejsce EMPA lub CANA lub DAPA [redacted] Oszacowany ICUR dla porównania:

- SEM 7 mg vs EMPA wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- SEM 7 mg vs CANA wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- SEM 7 mg vs DAPA wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- SEM 14 mg vs EMPA wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- SEM 14 mg vs CANA wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- SEM 14 mg vs DAPA wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej.

[redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, z wyjątkiem wartości ICUR oszacowanej dla [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Populacja ≥ 1 OAD + INSTabela 43. Wyniki analizy podstawowej – populacja leczona nieskutecznie ≥ 1 OAD + INS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SEM	Intensyfikacja INS	SEM	Intensyfikacja INS
SEM 7 mg				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
SEM 14 mg				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEM (zarówno SEM 7 mg i SEM 14 mg) w miejsce intensyfikacji insulinoaterapii, w populacji nieskutecznie leczonej ≥ 1 OAD + INS, jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania SEM 7 mg vs intensyfikacja INS z perspektywy NFZ wyniósł [redacted], a z perspektywy wspólnej: [redacted]. Natomiast oszacowany ICUR dla porównania SEM 14 mg vs intensyfikacja INS wyniósł odpowiednio [redacted] (z perspektywy NFZ) i [redacted] (z perspektywy wspólnej). [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Dodatkowo, w AE wnioskodawcy przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania SEM z innymi GLP-1, tj. semaglutydem i dulaglutydem podawanymi podskórnymi – szczegóły przedstawiono w rozdz. 11. AE wnioskodawcy. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania kosztów i konsekwencji zdrowotnych SEM z SEM podawanym podskórnym (s.c.) oraz SEM z dulaglutydem (DUL) podawanym podskórnym.

Tabela 44. Wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych: SEM 14 mg vs GLP-1 podawane podskórnymi

Parametr		SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg		SEM 14 mg vs SEM s.c. 1 mg		SEM 14 mg vs DUL s.c. 1,5 mg	
		SEM 14 mg	SEM s.c. 0,5 mg	SEM 14 mg	SEM s.c. 1 mg	SEM 14 mg	DUL s.c. 1,5 mg
Konsekwencje zdrowotne po 26 \pm 4 tyg.*	HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	-0,04 [-0,29; 0,22], p=ns		0,21 [-0,03; 0,46], p=ns		-0,21 [-0,45; 0,04], p=ns	
	odsetek chorych osiągających HbA1c < 7%, OR	0,99 [0,52; 1,96], p=ns		0,58 [0,31; 1,13], p=ns		1,26 [0,66; 2,43], p=ns	
	odsetek chorych osiągających HbA1c \leq 6,5%, OR	0,98 [0,51; 1,98], p=ns		0,63 [0,33; 1,24], p=ns		1,23 [0,63; 2,40], p=ns	
	masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg	-0,77 [-1,72; 0,15], p=ns		0,63 [-0,28; 1,52], p=ns		-2,14 [-3,10; -1,23], p<0,05	
	SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	1,45 [-0,37; 3,29], p=ns		2,26 [0,48; 4,05], p<0,05		0,47 [-1,36; 2,29], p=ns	
	DBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg	0,18 [-1,00; 1,37], p=ns		0,03 [-1,11; 1,19], p=ns		-1,05 [-2,22; 0,10], p=ns	

Parametr		SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg		SEM 14 mg vs SEM s.c. 1 mg		SEM 14 mg vs DUL s.c. 1,5 mg	
		SEM 14 mg	SEM s.c. 0,5 mg	SEM 14 mg	SEM s.c. 1 mg	SEM 14 mg	DUL s.c. 1,5 mg
Koszty terapii w ciągu 26 tyg., PLN							

* Wyniki na podstawie metaanalizy sieciowej Nuho 2019

Zgodnie z zestawieniem kosztów i konsekwencji zdrowotnych SEM 14 mg z innymi GLP-1, w zakresie konsekwencji zdrowotnych wykazano istotnie statystycznie większy wzrost (pogorszenie) skurczowego ciśnienia krwi (SBP) względem wartości początkowych u pacjentów leczonych SEM 14 mg w porównaniu z pacjentami leczonymi SEM podawanym podskórnie w dawce 1 mg oraz istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała u pacjentów leczonych SEM 14 mg niż DUL s.c. 1,5 mg, dla pozostałych porównań nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W zakresie zestawienia kosztów wykazano

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 prog³¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl.
 - dla porównania z EMPA: ;
 - dla porównania z CANA: ;
 - dla porównania z DAPA: ;
 - dla porównania z intensyfikacją INS: ;
 - Rybelsus (semaglutid), tabletki, 14 mg, 30, tabl.
 - dla porównania z EMPA: ;
 - dla porównania z CANA: ;
 - dla porównania z DAPA: ;
 - dla porównania z intensyfikacją INS: ;
- z perspektywy wspólnej:
 - Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl.
 - dla porównania z EMPA: ;
 - dla porównania z CANA: ;
 - dla porównania z DAPA: ;
 - dla porównania z intensyfikacją INS: ;
 - Rybelsus (semaglutid), tabletki, 14 mg, 30, tabl.
 - dla porównania z EMPA: ;
 - dla porównania z CANA: ;
 - dla porównania z DAPA: ;

³¹ 155 514 PLN

- dla porównania z intensyfikacją INS: [REDACTED].

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto, z wyjątkiem wartości progowej dla leku [REDACTED] (wartość ta jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto).

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny progowej dla jednej z wnioskowanych prezentacji leku: Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl. Jako wyjaśnienie takiego podejścia wskazał, iż:

„W analizie uwzględniono dawki semaglutynu 14 mg i 7 mg. Nie uwzględniono semaglutynu w dawce 3 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą, a dawką początkową. Dawka 3 mg stosowana jest przez jeden miesiąc i po tym czasie dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej 7 mg raz na dobę. Po co najmniej jednym miesiącu przyjmowania dawki podtrzymującej 7 mg można zwiększyć dawkę do dawki podtrzymującej 14 mg raz na dobę w celu dodatkowej poprawy glikemii. Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań PIONEER 3 i PIONEER 8 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutynu w dawce 3 mg. Wybiórcza ocena skuteczności dawki 3 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych. Analogiczne podejście zostało przyjęte we wnioskach refundacyjnym dla semaglutynu podawanego podskórnie (Ozempic).”

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badanie PIONEER 8, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo SEM względem placebo (rozumianym jako intensyfikację insulinoterapii) i wykazano przewagę SEM nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji, **dla porównania semaglutynu z intensyfikacją insulinoterapii nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Natomiast, w ramach AKL wnioskodawca nie przedstawił badania RCT wykazującego przewagę semaglutynu nad inhibitorami SGLT-2 w ocenianej populacji docelowej. W związku z brakiem wykazania przewagi terapii semaglutynem nad refundowaną terapią alternatywną we wnioskowanej populacji, w randomizowanym badaniu klinicznym, w opinii analityków Agencji, **dla porównania SEM z inhibitorami SGLT-2 (tj. EMPA, CANA i DAPA), tj. w populacji nieskutecznie leczonej ≥ 2 OAD, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Uzupełniając niezgodności względem wymagań minimalnych, wnioskodawca nie przeprowadził stosownych obliczeń w części populacji, która obejmowała leczonych nieskutecznie ≥ 2 OAD. Jako wyjaśnienie swojego podejścia, wnioskodawca powołał się na wyniki badania PIONEER 3 (porównanie SEM vs sitagliptyna) i PIONEER 2 (porównanie SEM vs EMPA wśród pacjentów nieskutecznie leczonych 1 OAD, tj. monoterapii MET), które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz na wyniki opracowań wtórnych.

W związku z powyższym wyznaczono koszt stosowania najtańszej obecnie refundowanej technologii opcjonalnej spośród leków z grupy inhibitorów SGLT-2 – czyli dapagliflozyny (DAPA, preparat Forxiga). Biorąc pod uwagę, że zawartość opakowań semglutydu (7 mg oraz 14 mg) wystarcza na 30 dni terapii oszacowano, że 30-dniowy koszt stosowania dapagliflozyny wynosi z perspektywy NFZ 124,7 zł i stanowi on cenę maksymalną wnioskowanego leku, wynikającą z zapisów art. 13. ust. 4. ustawy o refundacji.

5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskонтowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- alternatywny horyzont czasowy (25 lat);
- alternatywne wartości użyteczności (zacerpnięte z AE dla leku Trulicity³²);
- czas do zmiany leczenia wynoszący 5 lat;
- zmianę leczenia na HbA1c $\geq 7,5\%$;
- alternatywne parametry dotyczące skuteczności;

³² AE Trulicity (dulaglutyd) – analiza ekonomiczna dla leku Trulicity, nr w BIP AOTMiT: 78/2017 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf

- alternatywne koszty powikłań (zaczepnięte z AE dla leku Trulicity);
- uwzględnienie insuliny NPH jako intensyfikacji leczenia;
- alternatywne wartości dotyczące innego postępowania medycznego (zaczepnięte z AE dla leku Victoza).

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej (zmiany \geq lub \leq 10%). Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są powyżej progu opłacalności.

Należy zauważyć, iż deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 9.1.1.2., 9.1.2.2., 9.2.1.2., 9.2.2.2., 10.1.1.2., 10.1.2.2., 10.2.1.2. i 10.2.2.2. AE wnioskodawcy.

Populacja \geq 2 OAD

Tabela 45. Wybrane wyniki analizy wrażliwości, populacja \geq 2 OAD

Testowany parametr / założenie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
SEM 7 mg				
Wynik analizy podstawowej				
SEM 14 mg				
Wynik analizy podstawowej				

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że

największy wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej powodowało uwzględnienie. Ponadto w odniesieniu do SEM 7 mg duży wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej powodowało, a w przypadku SEM 14 mg:

Populacja \geq 1 OAD + INS

Tabela 46. Wybrane wyniki analizy wrażliwości, populacja \geq 1 OAD + INS

Testowany parametr / założenie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
SEM 7 mg				
Wynik analizy podstawowej				

Testowany parametr / założenie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej	ICUR [PLN/QALY]	% zmiana względem analizy podstawowej
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 14 mg				
Wynik analizy podstawowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że [REDACTED].

[REDACTED] największy wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej powodowało uwzględnienie [REDACTED]. Ponadto w odniesieniu do SEM 7 mg duży wzrost wartości ICUR względem analizy podstawowej powodowało uwzględnienie alternatywnych [REDACTED], a w przypadku SEM 14 mg: [REDACTED].

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) w odniesieniu do wybranych komparatorów. [REDACTED].

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, przy założonym progu opłacalności, prawdopodobieństwo opłacalności terapii:

- SEM 7 mg w porównaniu z EMPA wynosi:
 - z perspektywy NFZ: [REDACTED];
 - z perspektywy wspólnej: [REDACTED];
- SEM 7 mg w porównaniu z intensyfikacją INS wynosi:
 - z perspektywy NFZ: [REDACTED];
 - z perspektywy wspólnej: [REDACTED];
- SEM 14 mg w porównaniu z EMPA wynosi:
 - z perspektywy NFZ: [REDACTED];
 - z perspektywy wspólnej: [REDACTED];
- SEM 14 mg w porównaniu z intensyfikacją INS wynosi:
 - z perspektywy NFZ: [REDACTED];
 - z perspektywy wspólnej: [REDACTED].

5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. 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?	NIE	Populacja została opisana zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, jednakże ostatecznie założono, iż SEM nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia, co nie jest zgodne z zapisami w złożonym wniosku refundacyjnym.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Zaproponowane przez wnioskodawcę komparatory nie wyczerpują technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Obszerniejszy komentarz do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszej AWA. Ponadto, porównanie SEM z CANA i DAPA przeprowadzono jedynie w ramach analizy wrażliwości.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów-żyteczności?	TAK	W ramach AE przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (dla porównania SEM vs inhibitory SGLT-2 (flozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, dopagliflozyna) oraz dla porównania SEM vs intensyfikacja insulinoaterapii). Ponadto, w ramach analizy uzupełniającej, przedstawiono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania SEM vs inhibitory GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnym).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W AE wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy (50 lat). Jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	Konstrukcja modelu CORE nie umożliwia edytowania przeprowadzonych przez wnioskodawcę symulacji, zatem bezpośrednia weryfikacja założeń nie była możliwa. Szersze omówienie tego ograniczenia znajduje się w rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej pochodzą z modelu CORE. Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd użyteczności potwierdził zgodność wartości domyślnych w modelu z danymi literaturowymi.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- „Do oszacowania współczynnika kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (...). Do dnia 02 marca 2021 r. zidentyfikowano 2 badania dla semaglutydu podawanego doustnie: 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutydu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie PIONEER 3; badanie wykluczone w Analizie klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio

stosowanie semaglutytu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie PIONEER 8). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutytu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 oraz pozostałych analogów GLP-1, po nieskuteczności terapii metforminą ± pochodną sulfonylomocznika.”

- „Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych leczonych dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z określonym poziomem HbA1c i BMI oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badań PIONEER 3 (po nieskuteczności terapii metforminą ± pochodną sulfonylomocznika) i PIONEER 8 (po nieskuteczności terapii insuliną ± metforminą), jako populacje najbardziej zbliżone do wnioskowanych. W badaniu PIONEER 3 wszyscy chorzy stosowali metforminę, a pochodną sulfonylomocznika – 47%, natomiast w badaniu PIONEER 8 wszyscy chorzy stosowali insulinę, a metforminę stosowało 67,2% chorych. Badania PIONEER 3 i PIONEER 8 nie były dedykowane ściśle populacji chorych z HbA1c \geq 8% i BMI \geq 30 kg/m², jednak wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu PIONEER 3 odpowiednio HbA1c=8,3% i BMI=32,5 kg/m², natomiast w badaniu PIONEER 8 – odpowiednio HbA1c=8,2% i BMI=31,0 kg/m².”
- „W badaniu PIONEER 8 leczenie insuliną obejmowało stosowanie w szczególności insuliny bazowej (42%), insuliny w schemacie basal-bolus (39%) oraz mieszanek insulinowych (18%), natomiast wnioskowane wskazanie semaglutytu obejmuje dodanie terapii jedynie do insuliny bazowej (w skojarzeniu z \geq 1OAD).”
- „Z uwagi na fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią jedynie komparator dodatkowy dla semaglutytu stosowanego doustnie, w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono jedynie zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania z lekami z tej grupy (semaglutyd i dulaglutyd podawane podskórnie).”
- „Wyniki zdrowotne dla semaglutytu podawanego doustnie i pozostałych inhibitorów GLP-1 przyjęto na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Nuho 2019. Analiza ta dotyczyła populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą leczenia 1-2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i w związku z tym uwzględniała także badania oceniające terapie dodane do różnych kombinacji leczenia metforminą, pochodną sulfonylomocznika, inhibitorami SGLT-2 i tiazolidynedionami, w tym badania PIONEER 2 (monoterapia metforminą), PIONEER 3 (metformina ± pochodna sulfonylomocznika), PIONEER 4 (metformina ± inhibitor SGLT-2) i PIONEER 7 (monoterapia lub terapia dwulekowa złożona z metforminy, pochodnej sulfonylomocznika, inhibitora SGLT2 lub tiazolidynodionu). Co więcej w metaanalizie sieciowej usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. w dawce 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku. Z uwagi na fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia (BMI \geq 35 kg/m²), w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych dla semaglutytu p.o. 7 mg w porównaniu z innymi agonistami GLP-1. [redacted]”
- „W populacji chorych leczonych \geq 2OAD w zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto empagliflozynę, z uwagi na najlepsze numerycznie wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 uwzględniono w analizie wrażliwości.”
- „W populacji chorych leczonych \geq 2OAD charakterystykę populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności dla semaglutytu określono w oparciu o badania kliniczne PIONEER 3. [redacted]”

- ”
- „Z uwagi na konieczność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy analizowany w badaniach klinicznych konieczne było przyjęcie schematycznego podejścia dotyczącego czasu leczenia analizowaną interwencją i komparatorem. W niniejszej analizie pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutydu lub komparatora. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutydem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną w dawce 40 IU/d (DDD, zgodnie z WHO) stosowaną dożywotnio (w skojarzeniu z metforminą; drugi etap). Wybrane podejście jest spójne z uwzględnionym w analizie ekonomicznej dla leku Ozempic po zastosowaniu uwagi AOTMiT dotyczącej uwzględnienia w ramach intensyfikacji terapii insuliny dodanej do metforminy. Z uwagi na niepewność parametru przyjęty czas do zmiany leczenia testowano w analizie wrażliwości (zmiana leczenia po 5 latach zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutytu i zmiana leczenia w momencie przekroczenia granicy HbA1c=7,5%).”
 - „W niniejszej analizie korzystano z aktualnej wersji modelu IMS Core Diabetes Model, tj. wersji 9.0. Należy zaznaczyć, że w momencie przeprowadzania analizy dostępna była także nowsza wersja, 9.5. Z uwagi na zmiany w zakresie konstrukcji modelu, przeprowadzenie analiz na wersji 9.0 pozwala zachować spójność z wcześniejszym wnioskiem dla semaglutydu podawanego podskórnie (Ozempic). Co więcej, z uwagi na niedawne wprowadzenie wersji 9.5 (listopad 2019) może ona jeszcze zawierać błędy, które będą systematycznie zgłaszane i poprawiane. Obie wersje modelu są jednak aktualne. Ponadto należy zaznaczyć, że w tej chwili nie ma planów wycofania wersji 9.0 modelu. Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie internetowej modelu powinna być ona dostępna przynajmniej do końca 2021 r.”
 - „Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0 (...). Domyślne wartości użyteczności w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych. Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego (...). Wykorzystanie danych zunifikowanych daje możliwość wiarygodnego porównania wyników dla różnych ocenianych w modelu leków.”
 - „W analizie koszty leczenia powikłań cukrzycy przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutytu (Victoza; po uwzględnieniu inflacji), w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensu grup eksperckich. Wywiady przeprowadzono z ekspertami w obszarze diabetologii, kardiologii, neurologii, nefrologii, okulistyki i transplantologii. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji, dane niepublikowane pochodzące z baz danych prowadzonych przez ekspertów.”
 - „Koszty leczenia powikłań uwzględnione w analizie ekonomicznej dla liraglutytu (CEA Victoza) odpowiadają stanowi na 2017 rok. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce) koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą się zmieniać. Z tego względu w analizie przyjęto koszty na podstawie analizy ekonomicznej dla liraglutytu po uwzględnieniu inflacji. Dodatkowo w celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutytu, jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE – na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT, po uwzględnieniu inflacji). Należy zauważyć, że główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty zakupu analizowanych leków. W zakresie kosztów terapii analiza odpowiada stanowi na marzec 2021 r.”
 - „W analizie nie uwzględniono semaglutydu w dawce 3 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i jest stosowana wyłącznie przejściowo w momencie rozpoczynania leczenia. Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań PIONEER 3 i PIONEER 8 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutydu w dawce 3 mg. Wybiórcza ocena skuteczności dawki 3 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych. Z uwagi na jednakowe ceny poszczególnych opakowań semaglutydu (3 mg, 7 mg, 14 mg), oszacowany w analizie koszt roczny semaglutydu uwzględnia początkowe stosowanie dawki 3 mg.”
 - „Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez zewnętrzny model CORE oraz 52 scenariusze łącznie dla analizy podstawowej i analiz wrażliwości, oraz brak możliwości ingerencji

w strukturę modelu przeprowadzono analizę progową akceptując konieczność przyjęcia upraszczających założeń (...). Oszacowane ceny mogą być nieznacznie (< 1%) odchylone od cen trafiających dokładnie w obowiązujący próg opłacalności.”

- „Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w niniejszej analizie został obliczony bez uwzględnienia wzrostu użyteczności z powodu zmniejszenia obawy przed stanami hipoglikemicznymi, pomimo iż dane kliniczne pokazują, że ze stosowaniem semaglutydu wiąże się niskie ryzyko hipoglikemii. Nie uwzględniono również utraty użyteczności związanej z formą podania badanej interwencji (podanie doustne) i komparatora.”
- „Ograniczenie analizy stanowi brak odnalezienia analiz ekonomicznych dla semaglutydu w populacji chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 u chorych leczonych metforminą ± pochodną sulfonilomocznika oraz w porównaniu z kontynuacją dotychczasowej terapii (intensyfikacją leczenia insuliną) u chorych leczonych insuliną ± metforminą. Z tego względu niemożliwe było odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Należy jednak podkreślić, że mechanizm działania leku jest dobrze rozpoznany, skuteczność kliniczna ugruntowana, a konsekwencje ekonomiczne dla leków z grupy agonistów receptora GLP-1 wielokrotnie przeanalizowane.”

5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

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

W AE wnioskodawcy arbitralnie założono, iż SEM nie będzie stosowany u pacjentów powyżej 75 roku życia, natomiast zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym sam wiek pacjentów nie stanowi kryterium wykluczającego do terapii SEM. Ponadto, zapisy w ChPL Rybelsus również nie ograniczają stosowania SEM do populacji poniżej 75 r.ż. W opinii analityków Agencji ww. założenie wpływa na ograniczenie wiarygodności analizy.

5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu

W AE wnioskodawca wskazał, iż w populacji chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD charakterystykę populacji wejściowej oraz dane dotyczące skuteczności SEM zaczerpnięto z badania PIONEER 3, które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego w AKL wnioskodawcy (niewłaściwy komparator).

Ostatecznie jednak, w ramach grupy leczonej ≥ 2 OAD wnioskodawca ograniczył analizę podstawową do porównania SEM z EMPA, a wyniki dla porównań SEM vs CANA i SEM vs DAPA przedstawił jedynie jako warianty analizy wrażliwości. Takie podejście może wpływać na ograniczenie wiarygodności AE wnioskodawcy.

Uwzględnione w podstawowym wariancie AE wnioskodawcy wartości użyteczności stanowią wartości domyślne dla globalnego modelu CORE (wersja 9.0). Zgodnie ze wskazanymi przez wnioskodawcę źródłami tych danych, w modelu CORE wykorzystano głównie dane z USA, Kanady, Wielkiej Brytanii (a także Szwajcarii, Niemiec i Szwecji), w związku z czym mogą nie być reprezentatywne dla polskich pacjentów.

Nie wskazano źródeł danych, na podstawie których oszacowano dawkowanie i koszty stosowania inhibitorów SGLT-2, tj. EMAP, CANA i DAPA. Jako źródła danych do oszacowania kosztów leczenia powikłań wskazano m.in. zarządzenia Prezesa NFZ i informator o umowach NFZ, jednak nie wskazano, konkretnych dokumentów, z których zaczerpnięto dane.

Jako pochodną sulfonilomocznika, w AE wnioskodawcy przyjęto wyłącznie glimepiryd, jako najczęściej stosowaną pochodną SUL w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej, natomiast w Polsce refundowane są także inne pochodne SUL: gliklazyd i glipizyd. W ramach analizy wrażliwości nie testowano możliwości stosowania innych pochodnych SUL niż glimepiryd, a struktura modelu ekonomicznego nie pozwala na edytowanie dowolnie wybranych zmiennych i obserwowania wpływu zmian na wynik analizy.

Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 20.08.2021 r.), jednakże drobne zmiany cen leków względem Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku zmianie nie miały istotnego wpływu na wyniki przedstawione w AE wnioskodawcy oraz nie wpłynęły na zmianę wnioskowania AE.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy, analiz ekonomicznych dla innych leków oraz danych literaturowych.

5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż przeprowadzono analizę konwergencji, natomiast szczegółowy proces walidacji wykorzystanego modelu CORE został opisany w publikacji Palmer 2004.

W publikacji Palmer 2004 wskazano, iż w ramach walidacji modelu CORE przeprowadzono m.in.:

- symulację każdego submodelu w dwóch różnych językach programowania;
- serię symulacji z wykorzystaniem parametrów zewnętrznych i zmodyfikowanych wewnętrznych;
- przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania semaglutydu w cukrzycy typu 2.

Podsumowanie walidacji modelu CORE opisanej w ramach publikacji Palmer 2004 przedstawiono w rozdz. 8.4. AE wnioskodawcy.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 1 analizę ekonomiczną (Hansen 2020), która spełniała kryteria włączenia. Celem publikacji Hansen 2020 była ocena opłacalności stosowania semaglutydu podawanego doustnie w dawce 14 mg raz dziennie w porównaniu z dulaglutydem podawanym podskórnym, eksenatydem, liraglutydem, liksysenatydem i semaglutydem podawanym podskórnym, w zakresie kosztu na pacjenta osiagającego kontrolę choroby (tj. docelowy poziom HbA1c). Kontrolę choroby oszacowano jako iloraz rocznego kosztu związanego z leczeniem dla interwencji i odsetka chorych osiagających dany cel w wyniku leczenia daną interwencją. Obliczenia przeprowadzono w modelu przygotowanym w programie Microsoft Excel, zastosowano roczny horyzont czasowy. „Odsetki chorych osiagających przyjęte w analizie cele leczenia cukrzycy przyjęto na podstawie metaanalizy sieciowej Nuho 2019, której wyniki zostały przedstawione w analizie klinicznej” wnioskodawcy. W analizie Hansen 2020 nie uwzględniono kosztów kontroli glukozy we krwi biorąc pod uwagę, że stosowanie GLP-1 związane jest z niskim ryzykiem hipoglikemii.

Analicy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4 Obliczenia własne Agencji

Z powodów opisanych w rozdz. 5.2.2. niniejszej AWA, pełna weryfikacja danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie była możliwa. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja w możliwym zakresie nie wykazała krytycznych ograniczeń. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4 Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia semaglutydem w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 (tj. EMPA, CANA i DAPA) (w populacji nieskutecznie leczonej ≥ 2 OAD) oraz w porównaniu

z intensyfikacją insulinoaterapii (w populacji nieskutecznie leczonej ≥ 1 OAD + INS) jest technologią [REDACTED]

W analizie został wykorzystany internetowy model IMS CORE. Jego budowa nie pozwala na prześledzenie obliczeń wnioskodawcy, a dane wejściowe nie mogły zostać zweryfikowane – ani edytowane – przez AOTMiT.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność SEM względem inhibitorów SGLT-2, a w związku z tym, koniecznością wykorzystania porównań pośrednich [REDACTED]. Ponadto, uwzględnienie w ramach analizy podstawowej dla populacji ≥ 2 OAD porównania tylko z jednym inhibitorem SGLT-2, tj. EMPA również wiąże się z ograniczeniem jej wiarygodności, a zatem i AE wnioskodawcy.

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych, w których porównywano SEM z EMPA, CANA lub DAPA, lub SEM z intensyfikacją insulinoaterapii we wnioskowanej populacji. Analitycy Agencji również nie odnaleźli żadnych analiz ekonomicznych, które można by włączyć do niniejszej AWA.

6 Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „ocena wpływu na system zdrowia wprowadzenia finansowania stosowania semaglutydu podawanego doustnie (Rybelsus) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu” Wyodrębniono dwie subpopulacje pacjentów:

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, odpowiadający 2022 i 2023 r. W analizie założono, że semaglutyd w postaci doustnej będzie finansowany w ramach refundacji aptecznej [redacted]. Wnioskuje się, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, lek Rybelsus będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 252.0, *Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1*.

W AWB wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Rybelsus (semaglutyd) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, założono że stosowane są jedynie leki z grupy inhibitorów SGLT-2 lub intensyfikacja leczenia insuliną bazową. W scenariuszu nowym przyjęto, że zakres interwencji refundowanych poszerzony zostanie o Rybelsus (semaglutyd), który stopniowo będzie przejmować rynek, w dwóch wyodrębnionych subpopulacjach.

Wariant podstawowy analizy uzupełniono o jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant, w obrębie którego badany parametr podlegał zmianie.

[redacted]

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2019.

6.1.2 Dane wejściowe do modelu

Populacja

„Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią (...) chorzy z cukrzycą typu 2, stosujący 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 ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu”.

Populację mogącą przyjmować semaglutyd podawany doustnie zdefiniowano w dwóch subpopulacjach chorych:

- ≥ 2 OAD, z HbA1c $\geq 8\%$ i z BMI między 30 a 35 kg/m²;

- $\geq 1\text{OAD} + \text{INS}$, z $\text{HbA1c} \geq 8\%$ i z $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Liczebność populacji polskiej z cukrzycą ekstrapolowano z danych NFZ na lata 2013-2018, przyjmując średni wzrost wynoszący 5%. Do oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, wnioskodawca wykorzystał dane NFZ opublikowane w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca.” oraz dane pochodzące ze strony Map potrzeb zdrowotnych (BASiW, Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych). Nie zidentyfikowano szczegółowych danych dotyczących podziału pacjentów na cukrzycę typu 1 oraz 2. Przyjęto założenie, że chorzy stosujący insulinoterapię w monoterapii odpowiadają liczebnie populacji ze stwierdzoną cukrzycą typu 1 i odjęto ich w ramach oszacowań liczebności populacji docelowej (11,15% wszystkich chorych na cukrzycę, nie testowano tego odsetka w ramach analizy wrażliwości). Na podstawie danych NFZ i BASiW, do oszacowań liczebności zaliczano również pacjentów leczonych metforminą w stanie przedcukrzycowym – nie należących do wnioskowanej populacji. Badanie Witek 2012 polegało na rejestrze dorosłych chorych na cukrzycę w Polsce. Na jego podstawie określono odsetek pacjentów spełniających kryteria $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz mieszczących się w zakresie $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$. Chorzy mieszczący się we wnioskowanym wskazaniu ($\text{BMI}=30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$) stanowią 35,6% całej populacji. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że odsetek pacjentów z cukrzycą typu 1 był wyższy niż przedstawiony w danych NFZ i BASiW (11,15% vs 15,0%). Ze względu na fakt refundowania semaglutydu w postaci podskórnej dla populacji powyżej 35 kg/m^2 oraz nieróżniące koszty pomiędzy terapiami przyjęto, że populacją wnoszącą dodatkowe wydatki płatnika publicznego będzie stanowić populacja $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$. Nie przedstawiono stopnia w jakim lek Rybelsus mógłby zastępować lek Ozempic na rynku. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci mogą preferować postać doustną semaglutydu nad postacią podawaną podskórnie. W obliczeniach pominięto również dulaglutyd – aGLP-1 refundowany w identycznym wskazaniu co Ozempic.

Ze względu możliwość stosowania semaglutydu w monoterapii w populacji nieleczonej farmakologicznie (chorzy stosujący wyłącznie dietę oraz wysiłek fizyczny), na podstawie danych z badania Witek 2012, w ramach oszacowywania populacji, w której technologia może być stosowana, rozszerzono ją o 1,8%. Ograniczono również populację do pacjentów z $\text{HbA1c} > 7\%$, zgodnie z wskazaniem wnioskowanym dla obu populacji. Na podstawie badania Witek 2012 odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 z wyższym poziomem $\text{HbA1c} (>7\%)$ wynosi 47,9%. Z tego też badania przyjęto również częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowych. Wnioskodawca założył rozłączność powikłań, więc częstość w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 63,5% ($41\% + 11,5\% + 11\%$).

Na podstawie osiągniętego konsensusu ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów klinicznych odsetek chorych stosujących insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, przyjęto na poziomie [redacted]. Bazując na odpowiedziach ekspertów w ankiecie założono, że w scenariuszu istniejącym, w subpopulacji $\geq 2 \text{ OAD}$ leki z grupy inhibitorów SGLT 2 stanowią [redacted] udziału w leczeniu pacjentów w omawianym wskazaniu. Na pozostałe [redacted] składają się „inne leki”, do których należą: iDPP-4, aGLP-1, akarboza, insuliny NPH lub kontynuacja dotychczasowego leczenia suboptymalnego. W subpopulacji $\geq 1 \text{ OAD} + \text{INS}$ założono w scenariuszu istniejącym, że pacjenci stosują intensyfikację otrzymywanej insuliny. Udział inhibitorów SGLT-2 na rynku był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Cena terapii semaglutydem w postaci podskórnej (stosowanej w populacji $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) jest nieróżniąca w porównaniu do kosztów terapii w postaci doustnej. Wnioskodawca założył, że w tej grupie chorych lek Rybelsus będzie zastępował lek Ozempic, [redacted]

W celu wskazania liczebności populacji, u której technologia wnioskowana będzie stosowana populację docelową ograniczono dodatkowo o odsetek pacjentów skłonnych do współpłacenia za semaglutyd na poziomie [redacted] za opakowanie 30 tab. oraz o zróżnicowane rozpowszechnienie technologii w ciągu 2 lat. Skłonność do współpłacenia oparto o doświadczenie rynkowe wnioskodawcy oraz o dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla skłonności do współpłacenia jednego z komparatorów – dapagliflozyna (wynosząca 84%). Zgodnie z założeniem wnioskodawcy odsetek ten dla semaglutydu oszacowano na [redacted]. [Komentarz analityka Agencji: odsetek ten został przedstawiony jako [redacted] względem komparatora, co jest zabiegiem prawidłowym. Założono go jednak arbitralnie i nie ma sposobu zidentyfikowania wiarygodności odsetka.] Również w oparciu o doświadczenia rynkowe wnioskodawcy oszacowano rozpowszechnienie technologii w ciągu pierwszych dwóch lat refundacji. Określono je jako [redacted] oraz [redacted] w pierwszym i drugim roku refundacji odpowiednio w obu subpopulacjach. Założenia dotyczące skłonności do współpłacenia oraz rozpowszechnienia terapii na rynku testowano w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowy opis wykorzystanych parametrów oraz proces oszacowania populacji docelowej oraz populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana została przedstawiona w tabeli poniżej oraz w rozdziale 2.1. Analizy BIA wnioskodawcy.

Tabela 48. Podsumowanie założeń wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji (analiza podstawowa)

Parametr	Subpopulacja $\geq 2\text{OAD}$		Subpopulacja $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m^2)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30 kg/m^2)		
	2022	2023	2022	2023	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	679 804	713 563	424 877	445 977	Raport NFZ (dane ekstrapolowane)
Odsetek chorych leczonych INS bazową	na	na			
Odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9%	29,9%	29,9%	29,9%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$	na	na	59,6%	59,6%	Witek 2012
Odsetek chorych z BMI $\geq 35 \text{ kg}/\text{m}^2$	na	na	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych między 30 kg/m^2 a 35 kg/m^2	35,6%	35,6%	na	na	Witek 2012
Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	63,5%	63,5%	63,5%	63,5%	Witek 2012, [redacted]

W ramach wariantu minimalnego oraz maksymalnego wnioskodawca przedstawił alternatywne odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Dla scenariusza minimalnego wynosił on 52,3% (odsetek przyjęty w analizie podstawowej dla leku Ozempic) w obu subpopulacjach zarówno w roku I, jaki II refundacji. Dla scenariusza maksymalnego wynosił on 74,7% w I roku refundacji oraz 74,8% w II roku refundacji dla obu subpopulacji (odsetek wariantu podstawowej + różnica między odsetkami z wariantu podstawowego i minimalnego).

W analizie wnioskodawcy przyjęto stopniowe, miesięczne wchodzenie pacjentów do leczenia semaglutydem we wnioskowanym wskazaniu. Założono stały wzrost liczebności chorych, wynoszący 8,3% co miesiąc (sumujące się do 100% na koniec roku). Wyniki przedstawione w analizie zostały przeliczone przez sumę pacjentolat stosowania terapii pod koniec danego roku. Końcowa liczba pacjentolat jest niższa niż suma pacjentów stosująca wnioskowaną technologię.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych – semaglutydu, insuliny, metforminy, pochodnej sulfonilomocznika i leków z grupy inhibitorów SGLT-2; podania insulin oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi.

Dla subpopulacji ≥ 2 OAD celem uproszczenia przyjęto założenie, że jedynie inhibitory SGLT-2 generują koszty, pozostałe leki (iDPP-4, aGLP-1, akarboza, insulina NPH) zostały pominięte w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. W analizie pominięto również koszty leczenia działań niepożądanych, jako że wykazano zbliżoną częstość ich występowania między wnioskowaną substancją, a komparatorami.

Proponowana cena zbytu netto opakowania leku Rybelsus [redacted] wynosi [redacted]. Cena detaliczna miałaby wynosić [redacted]. Świadczeniobiorcy stanowiłaby [redacted].

Koszty opakowań iSGLT-2 zaciągnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. Dane te są zgodne z Obwieszczeniem aktualnym na dzień zakończenia prac nad AWA. Zrezygnowano z analizy oraz przedstawienia udziału poszczególnych flozyn na rynku – średnią wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wyliczono

metodą średniej arytmetycznej dopłat, tłumacząc to dynamicznie rozwijającym się rynkiem oraz możliwymi zmianami struktury sprzedaży.

Listę aktualnie refundowanych preparatów insuliny przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r., a wielkość sprzedaży poszczególnych postaci insuliny uzyskano z danych sprzedażowych NFZ za wrzesień 2020 r. (Uchwała nr 14/2020/IIV z dnia 16 grudnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2020 r.). W analizie wnioskodawcy uwzględniono łącznie 14 refundowanych preparatów insuliny. Wyliczono średnią wartość refundacji insuliny w ramach intensyfikacji leczenia (subpopulacja $\geq 1\text{OAD} + \text{INS}$) na jednostkę międzynarodową.

„W analizie dla subpopulacji $\geq 2\text{OAD}$ przyjęto dawki leków doustnych (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) odpowiadające DDD wg WHO i założono, że będą stałe w obu scenariuszach. Upraszczając przejęto, że chorzy będą leczeni 2 lekami doustnymi (metforminą i pochodną sulfonylomocznika).” We analizie przyjęto, że koszty i dawki metforminy oraz sulfonylomocznika są stałe i ulegają modyfikacji.

Zużycie igieł do insuliny przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/> i wynosi ono 3 sztuki dziennie. Igieł nie są refundowane – koszty zakupu ponoszone są przez świadczeniobiorcę. Koszt za 1 igłę oszacowano na poziomie 0,5728 zł.

Liczbę pasków i nakłuwaczy w ramach monitorowania choroby – zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego – oszacowano na średnio 1,4 paska oraz 1,4 nakłuwacza dziennie (po 43 miesięcznie). Dla subpopulacji $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$, w przypadku intensyfikacji (wielokrotnych podań dziennie) insuliny przyjęto 5 pomiarów w ciągu dnia. Ceny pasków zaciągnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. i oszacowano średnią ważoną kosztu pojedynczego paska na podstawie danych sprzedażowych NFZ za wrzesień 2020 r. W subpopulacji $\geq 2\text{OAD}$ przyjęto 30% odpłatność, dla subpopulacji $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$ odpłatność ryczałtową. Nakłuwacze nie są refundowane – koszty ponoszone są wyłącznie przez świadczeniobiorcę.

Tabela 49. Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet – perspektywa NFZ i wspólna [zł/miesiąc]

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Subpopulacja $\geq 2\text{OAD}$					
	SEM	iSGLT-2	Inne leki	SEM	iSGLT-2	Inne leki
Terapia bazowa*	19,95			38,32		
Leki dodane	269,41	124,69	0	384,87	181,87	na
Igły	na	na	0	na	na	0
Paski	22,80	22,80	22,80	32,97	32,97	32,97
Nakłuwacze	0	0	0	13,80	13,80	13,80
Łącznie	312,16	167,44	12,75	469,96	266,96	85,09
	Subpopulacja $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$					
	SEM		INS		INS	
Terapia bazowa*	92,44		125,05		176,63	
Leki dodane	269,41		na		na	
Igły	0		0		51,55	
Paski	104,43		104,43		115,38	
Nakłuwacze	0		0		48,31	
Łącznie	466,28		229,48		391,88	

*na terapię bazową składa się metformina + sulfonylomocznika dla subpopulacji $\geq 2\text{OAD}$ i insulina + metformina dla subpopulacji $\geq 1\text{OAD} + \text{INS}$

6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Liczebność populacji docelowej i liczebność populacji, u której wnioskowana technologia będzie stosowana w obu subpopulacjach

Parametr	Subpopulacja $\geq 2\text{OAD}$		Subpopulacja $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$		Źródło
	(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30-35 kg/m ²)		(HbA1c $\geq 8\%$, BMI 30 kg/m ²)		
	I rok	II rok	I rok	II rok	
Liczebność populacji docelowej	45 879	48 157			Na podstawie źródeł przedstawionych w rozdz. 6.1.2
Odsetek chorych skłonnych do współpłacenia					Założenie wnioskodawcy
Rozpowszechnienie technologii					
Liczebność populacji, u której będzie stosowana wnioskowana technologia					Na podstawie założeń wnioskodawcy

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, dotyczącymi odsetka chorych skłonnych do współpłacenia za lek oraz rozpowszechnienia technologii wnioskowanej, populacja w której lek Rybelsus będzie stosowany będzie wynosiła w I roku oraz w II roku.

Tabela 52. Przewidywana liczba pacjentów w kolejnych latach refundacji – wariant podstawowy, minimalny, maksymalny

Scenariusz	Subpopulacja $\geq 2\text{OAD}$		Subpopulacja $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$		Łącznie	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
podstawowy						
minimalny						
maksymalny						

Tabela 53. Przewidywana liczba pacjentolat w kolejnych latach refundacji – wariant podstawowy, minimalny, maksymalny

Scenariusz	Subpopulacja $\geq 2\text{OAD}$		Subpopulacja $\text{INS} + \geq 1\text{OAD}$		Łącznie	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
podstawowy						
minimalny						
maksymalny						

W tabelach powyżej przedstawiono liczebność pacjentów oraz liczbę pacjentolat w wariantach podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty SEM	■	■	■	■
Koszt komparatora (iSGLT-2 lub INS)	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty SEM	■	■	■	■
Koszt komparatora (iSGLT-2 lub INS)	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

*w ramach kosztów pozostałych wliczono koszty: terapii bazowej, igieł, pasków oraz nakłuwaczy

Wyniki AWB wskazują, że objęcie refundacją leku Rybelsus w leczeniu cukrzycy we wnioskowanej populacji spowoduje ■ kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą ■ w I roku oraz ■ w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej wydatki te oszacowano na ■ w I roku i ■ w II roku refundacji.

Wariant minimalny oraz maksymalny stanowił jednocześnie scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości. Polegały one na przedstawieniu alternatywnych odsetków pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Odsetek ten założono na poziomie 52,3% oraz 74,7%.

Tabela 55 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant minimalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt semaglutydu	■	■	■	■
Koszt komparatora (iSGLT-2 lub INS)	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty semaglutydu	■	■	■	■
Koszt komparatora (iSGLT-2 lub INS)	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Liczbę pacjentolat w wariantcie minimalnym oszacowano ■ w I oraz II roku analizy. Koszty inkrementalne względem scenariusza istniejącego z perspektywy NFZ wyniosły ■ w I i II roku odpowiednio. Z perspektywy wspólnej – ■.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant maksymalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt semaglutydu	■	■	■	■
Koszt komparatora (iSGLT-2 lub INS)	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy				
Koszt semaglutydu	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszt komparatora (iSGLT-2 lub INS)	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty inkrementalne				
Koszty sumaryczne	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

W wariantcie maksymalnym założono liczbę pacjentolat stosowania terapii lekiem Rybelsus równą ■■■■ oraz ■■■■ w I i II roku. Koszty inkrementalne względem scenariusza istniejącego z perspektywy NFZ wyniosły ■■■■ oraz ■■■■ w I i II roku odpowiednio. Z perspektywy wspólnej - ■■■■ w I i II roku.

6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. 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?	?	W ramach oszacowań uwzględniono polskie dane dotyczące liczebności populacji chorych na cukrzycę – dane BASiW oraz raport „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” – kolejne ograniczenia liczebności populacji, aby były zgodne z wnioskowaną, zostały oparte wynikami polskiego badania Witek 2012 i na podstawie ■■■■. Wnioskodawca przyjął odsetek pacjentów skłonnych do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii na podstawie danych wewnętrznych wnioskodawcy, nieudostępionych w trakcie procesu przygotowania niniejszej AWA. Pominęto również populację >75 r. ż., dla której część leków jest dostępna bezpłatnie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji, według których, co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii do refundacji spodziewane jest osiągnięcie przez semaglutyd podawany doustnie docelowych udziałów w rynku.
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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Pominięto wykonanie oszacowania przejęcia rynku semaglutydu podawanego podskórnie przez semaglutyd podawany doustnie, tłumacząc to [redacted] [redacted] Założono również, że w subpopulacji ≥ 2 OAD koszty generować będą jedynie iSGLT-2 (pominięto koszty innych leków) Szacowane prognozy dotyczące stopniowego przejmowania rynku przez lek Rybelsus oparte zostały o dane wewnętrzne Wnioskodawcy – niedostępne Agencji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB wnioskodawcy przyjęto średnią arytmetyczną kosztów stosowania iSGLT-2. W AKL oraz AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla poszczególnych flozyn z osobna oraz dla aGLP-1 (w tym dulaglutytu, którego koszty pominięto w analizach)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt Rybelsus nie jest aktualnie refundowany, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku. Udostępnione AOTMiT dane NFZ dotyczące liczebności chorych ze współistniejącą cukrzycą i otyłością nie pozwalają zweryfikować oszacowań wnioskodawcy, bowiem spośród pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy jedynie u ok. 2% rozpoznano otyłość (szczególnie: rodz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. n iniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją semaglutydu podawanego doustnie pokrywa zapotrzebowanie wskazane w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy. Dla wariantu maksymalnego zadeklarowana roczna wielkość dostaw jest niewystarczająca.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności preparatów Rybelsus. W analizie założono, że semaglutyd będzie finansowany w ramach refundacji aptecznej. [redacted]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej – 252.0, <i>Leki przeciw cukrzycowe - agoniści GLP-1</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 7. AWB wnioskodawcy):

- „Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia semaglutydem w postaci doustnej w Polsce. Raportowane stosowania poszczególnych grup leków, opublikowane w raporcie NFZ, stanowią wiarygodny punkt wyjścia do dalszych oszacowań, ale zawężania populacji zdefiniowane wskazaniem refundacyjnym powodują, że konieczne jest przyjęcie założeń, zarówno dotyczących charakterystyki chorych (odsetek chorych z określonym BMI, HbA1c, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), jak również przyjęcie założeń co do wysycenia rynku i skłonności do zakupu leku (dane Wnioskodawcy);
- „W analizie przyjęto bardzo konserwatywne (bezpieczne dla płatnika) założenie, że terapie inne niż iSGLT-2 nie generują kosztów dla płatnika publicznego ani chorego i zostały one pominięte w analizie. Stąd, pomimo przejmowania rynku (np. z insuliny NPH) nie będą generowane oszczędności dla płatnika. Takie upraszczające podejście analityczne przeszacowuje wyniki analizy wpływ na budżet.”

6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia

dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wniosku o analizę. Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Nie przedstawiono stopnia w jakim lek Rybelsus mógłby zastępować lek Ozempic na rynku. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci mogą preferować postać doustną semaglutynu nad postacią podawaną podskórnie. W obliczeniach pominięto również dulaglutyd – aGLP-1 refundowany w identycznym wskazaniu co Ozempic.

Wnioskodawca dane kosztowe opiera na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. Analitycy Agencji zweryfikowali zgodność danych ze stanem aktualnym na dzień zakończenia prac nad AWA.

W trakcie weryfikacji analityków Agencji odnaleziono różnice, m.in. w wysokości dopłaty świadczeniobiorcy preparatu Gensulin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml oraz samej liczbie uwzględnionych postaci insuliny zawartej w aktualnym obwieszczeniu. W ramach obliczeń własnych Agencji (rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) wykonano analogiczne obliczenia z uwzględnieniem preparatów zawartych w aktualnym Obwieszczeniu MZ (z 20 sierpnia 2021 r.) oraz wielkości sprzedaży w Uchwale nr 13/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 czerwca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2021 r.

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

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich postaci insuliny refundowanej w wnioskowanym wskazaniu. Na Obwieszczeniu MZ z 20 sierpnia 2021 r. (aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA) widnieją również ceny różne od przyjętych w analizie (pochodzące z Obwieszczenia z 18 lutego 2021 r. W związku z powyższym wykonano obliczenia własne Agencji w celu oszacowania zmienności wyników końcowych.

W obliczeniach nie uwzględniono kosztów oraz udziału na rynku akarbozy. Wnioskodawca tłumaczy pominięcie tej grupy leków w analizie pomijalnym udziałem. Zgodnie z Uchwałą nr 13/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 czerwca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2021 r. wielkość sprzedaży produktów leczniczych zawierających akarbozę w pierwszych 3 miesiącach 2021 r. wynosiła ok. 220 tysięcy.

Parametrem, który wiąże się z największą niepewnością z uwagi na to, że nie przedstawiono danych pozwalających na jego weryfikację, jest odsetek pacjentów skłonnych do współplacenia oraz stopień wysycenia rynku semaglutynem podawanym doustnie. Dane te opierają się na doświadczeniu wnioskodawcy na rynku – w drodze uzupełnień analiz nie zostały one udostępnione Agencji. Odsetek pacjentów realnie stosujących technologię wnioskowaną oszacowano w oparciu o skłonność do współplacenia () oraz rozpowszechnienie technologii wnioskowanej.

Należy zauważyć, że zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie

³³,

W oparciu o powyższe dane można stwierdzić, że przyjęta przez wnioskodawcę skłonność do współplacenia może być . Parametr dotyczący skłonności do współplacenia testowano w ramach analizy wrażliwości w zakresie odbiegającym od danych przedstawionych powyżej

Pominięto w obliczeniach różnice w częstościach występowania działań niepożądanych, wskazując na ich zbliżoną liczbę występowania. Nie testowano tego parametru w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca przyjął wiele założeń konserwatywnych (brak generowanych kosztów ze strony leków innych niż z grupy iSGLT-2, pominięcie populacji 75+), mogących powodować istotne niedoszacowania liczebności populacji docelowej. Założenia te mogą również wprowadzać w błąd, sztucznie zawyżając koszty terapii technologią wnioskowaną.

³³ Dane z raportu przedstawiono w AWA Forxiga nr. OT.4330.6.2019

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

„Dodatkowym zweryfikowanym ograniczeniem, mogącym wpłynąć na niedoszacowanie rzeczywistych kosztów ponoszonych przez Płatnika publicznego, jest założenie wnioskodawcy o nieróżniących kosztach inkrementalnych w przypadku stopniowego zmiany leczenia lekiem Ozempic na lek Rybelsus. Wnioskodawca pominął koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wywoływanych podskórnym podawaniem semaglutylu, czy też kosztu podania.”

6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych). Przeprowadzono łącznie 10 scenariuszy (szczegóły AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.8.).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy. Pierwsze dwa scenariusze (uwzględniające alternatywne odsetki chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego) przedstawiono jako wariant minimalny i maksymalny – wyniki zostały przedstawione w rozdz. 6.2 niniejszej AWA.

Nie uwzględniając scenariuszy obejmujących wariant minimalny i maksymalny analizy, największy wzrost kosztów w I roku () w obu perspektywach miało założenie o wyższej skłonności pacjentów do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii na poziomie odpowiednio . Z kolei w II roku () największy wzrost kosztów powodowało założenie o wyższym odsetku chorych z HbA1c \geq 8%. Największy spadek kosztów () względem wariantu podstawowego miało założenie o niższym odsetku pacjentów skłonnych do współpłacenia oraz niższe rozpowszechnienie leku Rybelsus. Szczegółowy opis scenariuszy oraz wyników opisany został w rozdziałach 2.8., 3.1.4. oraz 4.1.4. AWB wnioskodawcy.

Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej

Parametr		Wydatki inkrementalne			
		Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa					
udział chorych stosujących leki z grupy ISGLT-2 w ramach subpopulacji 2 OAD					
odsetek chorych z HbA1c \geq 8%	27,3%				
	34,6%				
odsetek chorych leczonych insuliną bazową – w ramach subpopulacji \geq 1 OAD + INS					
skłonność do współpłacenia/ rozpowszechnienie wnioskowanej technologii					

6.3.3 Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji sprawdzono wpływ na wyniki końcowe uwzględnienia wszystkich postaci insulin refundowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz ich udziału w sprzedaży. Najpierw przeliczono odsetek, stanowiący udział sprzedanych DDD danego produktu zawierającego insulinę względem wszystkich refundowanych (wszystkie produkty zawierające insulinę, refundowane we wnioskowanym wskazaniu stanowiły 100%). Następnie, wyliczając średnią ważoną, obliczono średni koszt DDD z perspektywy NFZ i wspólnej. Zmiana wyniku końcowego była pomijalna (>0,2%) i nie wpływa na wnioskowanie, w związku z tym odstąpiono od ich przedstawienia.

6.4 Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że lek Rybelsus, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej – 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1. Podejście, w opinii analityków Agencji, wydaje się być właściwe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Rybelsus w leczeniu cukrzycy we wnioskowanej populacji spowoduje [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej wydatki te oszacowano na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 10 alternatywnych scenariuszy, czego 2 przedstawiono jako warianty minimalny i maksymalny. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na [redacted] wydatków płatnika publicznego, zakres zmienności wyników w pozostałych 8 scenariuszach wyniósł od [redacted] w 1. roku analizy oraz [redacted] w 2. roku analizy. Zmiany wykazane w ramach analizy wrażliwości nie wpływają na zmianę wnioskowania.

Największy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ w pierwszym roku zaobserwowano w scenariuszu, w którym przyjęto wyższą skłonność pacjentów do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii na poziomie odpowiednio [redacted] (jednakowo w I i II roku analizy). [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, w którym założono mniejszą skłonność pacjentów do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii na poziomie odpowiednio [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji, w której wnioskowany lek miałby być stosowany. Z największą niepewnością, z uwagi na to, że nie przedstawiono danych pozwalających na jego weryfikację, wiąże się parametr dotyczący odsetka pacjentów skłonnych do współpłacenia oraz stopień wysycenia rynku semaglutydem podawanym doustnie. Wnioskodawca przyjął także wiele założeń konserwatywnych (brak generowanych kosztów ze strony leków innych niż z grupy iSGLT-2, pominięcie populacji 75+), mogących powodować istotne niedoszacowania liczebności populacji docelowej.

Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie liczebności populacji chorych na cukrzycę ze stwierdzoną otyłością. W związku z powyższym nie jest możliwe zweryfikowanie danych populacyjnych wnioskodawcy z rzeczywistą sytuacją w kraju. Zgodnie z opinią ekspertów, uzyskaną w procesie pracy nad niniejszą AWA, populacja docelowa stanowić będzie ok 150-200 tysięcy chorych, z których leczonych wnioskowaną technologią mogłoby być 10-20% pacjentów. Jest to [redacted] liczebność niż przedstawiona przez wnioskodawcę, nieuwzględniająca stopniowego przejmowania rynku przez lek Rybelsus.

7 Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązania, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej dodatkowym kosztom finansowania semaglutydu podawanego doustnie w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

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

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

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.”

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie ok. 53,7 mln zł oszczędności w ciągu dwóch lat. Uwolnione środki pozwolą

8 Uwagi do zapisów programu lekowego

nie dotyczy

9 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rybelsus (semaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.09.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „semaglutide” oraz „Rybelsus”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne warunkowe – CADTH 2021, NCPE 2021, SMC 2020 oraz ZN 2020, a także jedną rekomendację negatywną – HAS 2020. Ponadto, w przypadku jednej rekomendacji – AWMSG 2020, odstąpiono od oceny niniejszego leku. Wszystkie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczą wskazania zawężonego względem wskazania rejestracyjnego i obejmują stosowanie SEM w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, albo w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania. W jednej z odnalezionych rekomendacji – ZN 2020, odniesiono się do stosowania niniejszego preparatu u pacjentów z określonym BMI – $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

W rekomendacjach pozytywnych warunki, pod którymi technologia może być refundowana, dotyczą głównie zastosowania wnioskowanej technologii w połączeniu z innymi OAD lub jako dodatek do insuliny bazowej, jako alternatywny wariant dla agonisty receptora GLP-1, a także na połączenie z metforminą lub innymi lekami przeciwhiperglukemicznymi i gdy cena jest nie większa niż koszt agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1, inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego-2.

W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niedostateczne dane dotyczące skuteczności niniejszej technologii.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla doustnego semaglutylu w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021	Jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glukemii u osób dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy metformina zostanie uznana za nieodpowiednią z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań; • w połączeniu z innymi produktami leczniczymi do leczenia cukrzycy. 	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie: Rybelsus powinien być refundowany tylko wtedy, gdy jest stosowany w połączeniu z metforminą lub innymi lekami przeciwhiperglukemicznymi i nie kosztuje więcej niż agonisci receptora glukagonopodobnego peptydu-1, inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 i inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2.</p>
NCPE 2021	Chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glukemii jako uzupełnienie diety i ćwiczeń: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii; • w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy. 	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie: Zaleca się, aby rozważyć refundację doustnego semaglutylu, tylko wtedy, jeśli można poprawić opłacalność w stosunku do dotychczasowych (<i>existing</i>) terapii.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2020	<p>Leczenie dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, gdy metformina jest uważana za niewłaściwą z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań; <p>w połączeniu z innymi produktami leczniczymi do leczenia cukrzycy.</p>	<p>Wykluczony z oceny, ponieważ spełnia jedno z kryteriów wykluczenia – tzn. pkt. 6 – produkt jest nowym preparatem istniejącego już leku, który:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeznaczony jest do podania doustnego dla pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletek lub alternatywna formuła leku kosztuje tyle samo lub mniej niż dotychczasowy lek*. <p>*Nowe preparaty, które kosztują więcej, będą rozpatrywane przez AWMSG indywidualnie dla każdego przypadku.</p>
HAS 2020	<p>Chorzy z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania lub w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy. 	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p>Uzasadnienie: Nie rekomenduje się umieszczenia na liście leków refundowanych substancji semaglutyd podawanego doustnie (lek Rybelsus) z uwagi na niedostateczne dane dotyczące skuteczności.</p> <p>HAS planuje ponownie ocenić substancję z klasy gliptin lub inhibitorów DPP4, a także analogów GLP1, w tym semaglutytu (lek Rybelsus) w roku 2021.</p>
SMC 2020	<p>Chorzy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako uzupełnienie diety i ćwiczeń.</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie: Semaglutyd podawany doustnie (produkt leczniczy Rybelsus) został pozytywnie zaopiniowany do refundacji po warunkiem stosowania go w połączeniu z innymi OAD lub jako dodatek do insuliny bazowej, jako alternatywny wariant dla agonisty receptora GLP-1.</p>
ZN 2020	<p>Chorzy z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2.</p>	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie: Rekomenduje się umieszczenie na liście leków refundowanych leku semaglutyd (Rybelsus) pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> dla osób ubezpieczonych z cukrzycą typu 2 i wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², u których poziom glukozy we krwi nie może być odpowiednio kontrolowany za pomocą kombinacji metforminy i sulfonilomocznika w maksymalnych tolerowanych dawkach (bez) lub jako dodatek do metforminy i insuliny bazalnej (insulina NPH/analog insuliny długodziałającej) u osób ubezpieczonych z cukrzycą typu 2 i BMI ≥ 30 kg/m², u których po ≥ 3 miesiącach leczenia stężenie glukozy we krwi jest niedostatecznie kontrolowane z optymalnie dobraną insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą (z sulfonilomocznikiem lub bez) w maksymalnej tolerowanej dawce.

11 Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26 lipca 2021 r., znak: PLR.4500.796.2021.4.JDZ, PLR.4500.797.2021.4.JDZ, PLR.4500.798.2021.4.JDZ (data wpływu do AOTMiT 26 lipca 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 produktu leczniczego:

- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113537;
- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113544;
- Rybelsus (semaglutid), tabletki, 14 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05712249113551;

we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako:

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

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece [redacted]. Wnioskuje się także o włączenie semaglutydu podawanego doustnie do istniejącej grupy limitowej 252.0, *Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1*.

W Agencji nie prowadzono dotychczas prac nad doustnymi preparatami zawierającymi substancję czynną semaglutyd (produkt leczniczy Rybelsus).

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

Wnioskodawca jako komparatory dla semaglutydu podawanego doustnie we wnioskowanym wskazaniu wskazał: inhibitory SGLT-2 (komparator główny) oraz agonistów receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI \geq 35 kg/m²) – u chorych nieskutecznie leczonych \geq 2 OAD, a także intensyfikację leczenia insuliną u chorych nieskutecznie leczonych \geq 1 OAD i insuliną.

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT PIONEER 8 bezpośrednio porównujące semaglutyd z intensyfikacją insulinoterapii (placebo) jako terapia dodana do leczenia insuliną ± metforminą;
- [redacted];
- metaanalizę sieciową Nuho 2019 pośrednio porównującą semaglutyd z agonistami receptora GLP-1;
- dwa dodatkowe opracowania wtórne Avgerinos 2020 oraz Li 2021.

W ramach dodatkowych dowodów wnioskodawca włączył do analizy trzy badania – PIONEER 3, PIONEER 6 oraz Davies 2017. Badania zostały wykluczone przez analityków Agencji z części właściwej analizy klinicznej.

W ramach wyszukiwania dodatkowego przeprowadzonego przez analityków AOTMiT, odnaleziono abstrakty konferencyjne spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: DeSouza 2020, Dungan 2020, Kakotrichi 2020, Verma 2020 oraz Schneider 2020. W przesłanych uaktualnionych analizach wnioskodawca scharakteryzował odnalezione publikacje.

Dodatkowo w piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca został poproszony o uwzględnienie w analizach metaanalizy sieciowej Xia 2021, abstraktów konferencyjnych Husain 2021 oraz Rosenstock 2021, które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, a spełniały kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Wnioskodawca uaktualnił analizy o wymienione wyżej publikacje.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności rzeczywistej dla semaglutylu podawanego doustnie.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylu w postaci doustnej ze wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami – inhibitorami SGLT-2 i analogami GLP-1. Ponadto, ograniczenia analizy wynikają również z tego, iż nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych – analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą ± pochodną sulfonilomocznika lub insuliną ± metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Populacja chorych nieskutecznie leczonych \geq 1OAD i insuliną

Porównanie bezpośrednio SEM 14 mg vs. intensyfikacja INS (badanie PIONEER 8)

Bezpośrednia ocena skuteczności semaglutylu stosowanego doustnie u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii na podstawie badania PIONEER 8 wykazała, że po 26 i 52 tygodniach leczenia obserwowano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w zakresie wszystkich badanych punktów końcowych odnoszących się do kontroli glikemii, zarówno dla *trial product estimand* jak i *treatment policy estimand* (poza redukcją skoków glikemii po posiłku po 52 tygodniach). W przypadku punktów końcowych powiązanych z masą ciała po 26 oraz 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z komparatorem (dla obu analiz: *treatment policy estimand* oraz *trial product estimand*). W przypadku punktów końcowych powiązanych z gospodarką lipidową po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z intens. INS w zakresie następujących punktów końcowych: redukcji poziomu cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL (dla *trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*), redukcji poziomu cholesterolu HDL (tylko dla *treatment policy estimand*) oraz redukcji poziomu trójglicerydów (tylko dla *trial product estimand*). Z kolei po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z intens. INS w zakresie następujących punktów końcowych: redukcji poziomu cholesterolu całkowitego (*trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*) oraz zmiany poziomu trójglicerydów (tylko dla *treatment policy estimand*).

W zakresie zmiennych dychotomicznych po 26 oraz po 52 tygodniach leczenia (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*) wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg u chorych na cukrzycę typu 2 w zakresie wszystkich badanych punktów końcowych w porównaniu do komparatora.

W badaniu PIONEER 8 oceniano również zmianę jakości życia wg kwestionariusza SF36v2 (ang. Short Form Health Survey; Acute Version), zmianę satysfakcji z leczenia cukrzycy kwestionariuszem DTSQs (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires) oraz wpływ masy ciała na jakość życia – IWQOL – Lite CT (ang. Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version). U chorych leczonych semaglutylem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo (*trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*) obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w zakresie: ogólnego stanu zdrowia w 52 tygodniu oraz zdrowia psychicznego w 26 tygodniu. Zaobserwowano również istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia, rekomendacji terapii

czy kontynuacji terapii ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z komparatorem w 26 tygodniu i w 52. tygodniu. Ponadto zanotowano IS większą poprawę ogólnego wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite CT oraz wyniku w domenie psychospołecznej w 26 tygodniu i w 52 tygodniu badania.

Porównanie bezpośrednio SEM 7 mg vs. intensyfikacja INS (badanie PIONEER 8)

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z komparatorem w zakresie wszystkich punktów końcowych odnoszących się do kontroli glikemii (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*). Natomiast po 52 tygodniach leczenia nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi technologiami tylko w zakresie redukcji skoków glikemii po posiłku w przypadku analizy *treatment policy estimand*. W przypadku wszystkich punktów końcowych odnoszących się do masy ciała po 26 oraz po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność terapii SEM 7 mg nad komparatorem dla obu przedstawionych analiz – *trial product estimand* oraz *treatment policy estimand*. W zakresie zmiany poziomów cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów względem wartości początkowych po 26 tygodniach leczenia dla większości ocenianych punktów końcowych stwierdzono istotną statystycznie przewagę SEM 7 mg nad komparatorem, z wyjątkiem różnic między porównywanymi grupami w zakresie redukcji TG w ramach analizy *treatment policy estimated*. Natomiast po 52 tygodniach leczenia istotność statystyczną przewagi SEM 7 mg nad intensyfikacją leczenia insuliną wykazano jedynie w zakresie redukcji poziomu cholesterolu całkowitego (dla *trial product estimand* i *treatment policy estimand*).

W zakresie zmiennych dychotomicznych po 26 oraz 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z komparatorem w zakresie wszystkich punktów końcowych odnoszących się do kontroli glikemii oraz masy ciała (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*).

W zakresie punktów końcowych oceniających jakość życia, obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w 26 i 52 tygodniu (zarówno dla analizy *trial product estimand*, jak i *treatment policy estimand*). Zaobserwowano także istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia, rekomendacji terapii czy kontynuacji terapii ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w 26. tygodniu i w 52. tygodniu badania. Nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy ocenianą technologią a intensyfikacją leczenia insuliną w zakresie wpływu na redukcję masy ciała badanego za pomocą kwestionariusza IWQOL-Lite CT.

Populacja chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD

Porównanie pośrednie SEM 14 mg vs. GLP-1 (metaanaliza sieciowa Nuho 2019)

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie SEM 14 mg związane jest ze zbliżoną redukcją HbA1c oraz podobnymi odsetkami chorych osiągających HbA1c < 7% oraz HbA1c ≤ 6,5% w porównaniu do stosowania pozostałych agonistów GLP-1 (podawanych podskórnie). Żaden z wyników nie uzyskał istotności statystycznej. Natomiast stosowanie SEM 14 mg związane było z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała u chorych z cukrzycą niż stosowanie dulaglutynu. Redukcja masy ciała nie była IS przypadku stosowania SEM podawanego doustnie 14 mg i semaglutynu podawanego podskórnie 0,5 mg i 1,0 mg. Nie wykazano przewagi stosowania SEM 14 mg w porównaniu do innych agonistów GLP-1 w przypadku redukcji skurczowego czy rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie PIONEER 8 (SEM 14 mg i SEM 7 mg vs. intens. INS)

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych semaglutynem 14 mg, 7 mg i intensyfikacją insuliny. W badaniu nie raportowano zgonów u chorych przyjmujących semaglutyn 7 mg i insuliny. Natomiast częstość występowania AEs prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych SEM 14 mg oraz 7 mg w porównaniu z komparatorem. W przypadku występowania poszczególnych AEs – nudności, biegunka, zmniejszony apetyt i wymioty – cechowały się istotnie statystycznie większą częstością występowania w grupie semaglutynu 14 mg oraz 7 mg w porównaniu do komparatora. Dodatkowo zaparcia i dyskomfort jamy brzusznej istotnie statystycznie częściej występowały w grupie semaglutynu 7 mg w porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliny. W przypadku SEM podawanego w dawce 14 mg, parametr bezwzględny wskazywał na istotnie statystycznie większą częstość występowania dyskomfortu jamy brzusznej u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu do grupy otrzymującej insuliny. Natomiast nadciśnienie tętnicze występowało z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie SEM 14 mg niż w grupie komparatora. Częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia oka łącznie, retinopatia cukrzycowa, nowotwory złośliwe łącznie, rak skóry, rak jelita grubego) były zbliżone u chorych leczonych semaglutynem 14 mg oraz 7 mg i insuliny.

Metaanaliza sieciowa Nuho 2019 (SEM 14 mg vs. GLP-1)

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących semaglutyn 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1 były zbliżone. Żaden z wyników nie uzyskał istotności statystycznej.

Według ChPL Rybelsus do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu semaglutynem należą: hipoglikemia (podczas stosowania z insuliny lub pochodną sulfonilomocznika) oraz nudności i biegunka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Rybelsus (semaglutyn) w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliny bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W ramach AE wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej, dla porównania semaglutynu (SEM): u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 2 OAD z inhibitorami SGLT-2, tj. empagliflozyną (EMPA), kanagliflozyną (CANA) i dapagliflozyną (DAPA) oraz u chorych nieskutecznie leczonych ≥ 1 OAD i insuliny z intensyfikacją leczenia insuliny.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEM (zarówno SEM 7 mg i SEM 14 mg) w miejsce EMPA lub CANA lub DAPA oraz stosowanie SEM (zarówno SEM 7 mg i SEM 14 mg) w miejsce intensyfikacji insulinoterapii, w populacji nieskutecznie leczonej ≥ 1 OAD + INS [redacted] Oszacowane wartości ICUR dla poszczególnych porównań wyniosły:

- SEM 7 mg vs EMPA wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;

- SEM 7 mg vs CANA wyniósł: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
- SEM 7 mg vs DAPA wyniósł: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
- SEM 14 mg vs EMPA wyniósł: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
- SEM 14 mg vs CANA wyniósł: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
- SEM 14 mg vs DAPA wyniósł: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
- SEM 7 mg vs intensyfikacja INS wyniósł [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
- SEM 14 mg vs intensyfikacja INS wyniósł [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

[REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, z wyjątkiem wartości ICUR oszacowanej dla [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przeprowadzonej dla porównania SEM vs. poszczególne komparatory, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej wynosi:

- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 7 mg, 30, tabl.
 - dla porównania z EMPA: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
 - dla porównania z CANA: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
 - dla porównania z DAPA: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
 - dla porównania z intensyfikacją INS: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
- Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 14 mg, 30, tabl.
 - dla porównania z EMPA: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
 - dla porównania z CANA: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
 - dla porównania z DAPA: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej;
 - dla porównania z intensyfikacją INS: [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto, z wyjątkiem wartości progowej dla leku [REDACTED] (wartość ta jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto).

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny progowej dla jednej z wnioskowanych prezentacji leku: Rybelsus (semaglutyd), tabletki, 3 mg, 30, tabl.

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badanie PIONEER 8, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo SEM względem placebo (rozumianym jako intensyfikację insulinoterapii) i wykazano przewagę SEM nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji, **dla porównania semaglutydu z intensyfikacją insulinoterapii nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Natomiast, w ramach AKL wnioskodawca nie przedstawił badania RCT wykazującego przewagę semaglutydu nad inhibitorami SGLT-2 w ocenianej populacji docelowej. W związku z brakiem wykazania przewagi terapii semaglutydem nad refundowaną terapią alternatywną we wnioskowanej populacji, w randomizowanym badaniu klinicznym, w opinii analityków Agencji, **dla porównania SEM z inhibitorami SGLT-2 (tj. EMPA, CANA i DAPA), tj. w populacji nieskutecznie leczonej ≥ 2 OAD, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W związku z powyższym wyznaczono koszt stosowania najtańszej obecnie refundowanej technologii opcjonalnej spośród leków z grupy inhibitorów SGLT-2 – czyli dapagliflozyny (DAPA, preparat Forxiga). Biorąc pod uwagę, że zawartość opakowań semglutydu (7 mg oraz 14 mg) wystarcza na 30 dni terapii oszacowano, że 30-dniowy koszt stosowania dapagliflozyny wynosi z perspektywy NFZ 124,7 zł i stanowi on cenę maksymalną wnioskowanego leku, wynikającą z zapisów art. 13. ust 4. ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego wynikające z wprowadzenia do spisu leków refundowanych leku Rybelsus. W analizie wnioskodawca pominął populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi z HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m² z uwagi na to, że w tej grupie chorych semaglutyd jest obecnie refundowany.

Wyodrębniono dwie subpopulacje pacjentów:

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w I oraz II roku refundacji. Wydatki w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wydatki z perspektywy wspólnej w odpowiednio I oraz II roku refundacji technologii wnioskowanej.

Wariant maksymalny oraz minimalny przedstawiały scenariusze 1 i 2 analizy wrażliwości wykonanej przez wnioskodawcę – stanowiły one o alternatywnych liczebnościach chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Z perspektywy NFZ koszty inkrementalne wahały się między (odpowiednio w I i II roku). Z perspektywy wspólnej: (I i II rok odpowiednio).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego, zakres zmienności wyników wyniósł od w 1. roku analizy oraz w 2. roku analizy.

Największy wzrost wydatków z perspektywy NFZ w pierwszym roku zaobserwowano w scenariuszu, w którym przyjęto wyższą skłonność pacjentów do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii na poziomie odpowiednio (jednakowo w I i II roku analizy). Dla rozważanego wariantu wydatki inkrementalne wynoszą ok. oraz w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Najmniejszy wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, w którym założono mniejszą skłonność pacjentów do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii na poziomie odpowiednio. Wydatki inkrementalne wynoszą ok. oraz w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy.

Główne ograniczenia analizy wynikają z braku możliwości weryfikacji założenia wnioskodawcy o skłonności do współpłacenia pacjentów za lek. Wnioskodawca przyjął także wiele założeń konserwatywnych (brak generowanych kosztów ze strony leków innych niż z grupy iSGLT-2, pominięcie populacji 75+), mogących powodować istotne niedoszacowania liczebności populacji docelowej.

Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie liczebności populacji chorych na cukrzycę ze stwierdzoną otyłością. W związku z powyższym nie jest możliwe zweryfikowanie danych populacyjnych wnioskodawcy z rzeczywistą sytuacją w kraju. Zgodnie z opinią ekspertów, uzyskaną w procesie pracy nad niniejszą AWA, populacja docelowa stanowić będzie ok 150-200 tysięcy chorych, z których leczonych wnioskowaną technologią mogłoby być 10-20% pacjentów. Jest to liczebność niż przedstawiona przez wnioskodawcę, nieuwzględniająca stopniowego przejmowania rynku przez lek Rybelsus.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne warunkowe – CADTH 2021, NCPE 2021, SMC 2020 oraz ZN 2020, a także jedną rekomendację negatywną – HAS 2020. Ponadto, w przypadku jednej rekomendacji – AWMSG 2020, odstąpiono od oceny niniejszego leku. Wszystkie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczą wskazania zawężonego względem wskazania rejestracyjnego i obejmują stosowanie SEM w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym, albo w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania. W jednej z odnalezionych rekomendacji – ZN 2020, odniesiono się do stosowania niniejszego preparatu u pacjentów z określonym BMI – \geq 30 kg/m².

W rekomendacjach pozytywnych warunki, pod którymi technologia może być refundowana, dotyczą głównie zastosowania wnioskowanej technologii w połączeniu z innymi OAD lub jako dodatek do insuliny bazowej, jako alternatywny wariant dla agonisty receptora GLP-1, a także na połączenie z metforminą lub innymi lekami przeciwhiperglykemicznymi i gdy cena jest nie większa niż koszt agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1, inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego-2.

W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niedostateczne dane dotyczące skuteczności niniejszej technologii.

Uwagi dodatkowe

Brak

12 Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13 Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ewentualne niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Avgerinos 2020** Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):335-345.
- Davies 2017** Davies M., Pieber T. R., Hartoft-Nielsen ML., Jansen O. K. H., Jabbour S., Rosenstock J., Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 2017, 318(15), 1460-1470.
- Davies 2017** Davies M., Pieber T.R., Jabbour S., Hartoft-Nielsen M.-L., Højbjerg Hansen O.K., Rosenstock J. Dose-dependent glucose lowering and body weight reductions with the novel oral formulation of semaglutide in patients with early type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016 59:1 Supplement 1 (S77-).
- Davies 2017** Jabbour S., Pieber T.R., Rosenstock J., Hartoft-Nielsen M.-L., Hansen O.K.H., Davies M. Robust dose-dependent glucose lowering and body weight (BW) reductions with the novel oral formulation of semaglutide in patients with early type 2 diabetes (T2D). *Endocrine Reviews* 2016 37:2 Supplement 1.
- Li 2021** Li, J., K. He, et al., Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 172: 108656.
- [REDACTED]
- Nuhoho 2019** Nuhoho S., Gupta J., Hansen B. B., Fletcher-Louis M., Dang-Tan T., Paine A., Orally Administered Semaglutide Versus GLP-1 RAs in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1–2 Oral Antidiabetics: Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Diabetes Therapy*, 2019, 10(6), 2183-2199.
- PIONEER 3** Rosenstock J., Allison D., Birkenfeld A. L., Bilcher T. M., et al. for the PIONEER 3 Investigators, Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 2019, 321(15), 1466-1480.
- PIONEER 3** Rosenstock J., Allison D.C., Birkenfeld A.L., Marie Blicher T., Deenadayalan S., Kousholt A., Davies M.J. Oral Semaglutide vs. Sitagliptin: Efficacy by baseline HbA1c and Background OAD in PIONEER 3. *Diabetes* (2019) 68 Supplement 1. Abstrakt konferencyjny.
- PIONEER 6** Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-851.
- PIONEER 6** Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):499-508.
- PIONEER 8** Zinman B., Aroda V. R., Buse J. B., Cariou B., Harris S. B., Hoff S. T., Pedersen K. B., Tarp-Johansen M. J., Araki E., for the PIONEER 8 Investigators, Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial, *Diabetes Care*, 2019, 42(12), 2262-2271.
- PIONEER 8** Mosenzon, O., V. R. Aroda, et al., Efficacy and safety of oral semaglutide when added to basal, premix, or basal-bolus insulin. *Diabetes*, 2020, 69.
- DeSouza 2020** DeSouza, C., Amod, A., Kallenbach, K., et al., Efficacy of Oral Semaglutide According to Race: An Exploratory Subgroup Analysis of the PIONEER Trial Program. *Can J Diabetes*, 2020, 44, S14-S34.
- Dungan 2020** Dungan, K., Hertz, C. L., et al., Glycemic and Body Weight Responses to Oral Semaglutide in the PIONEER Trial Program. *Can J Diabetes*, 2020, 44, S14-S34.
- Kakotrichi 2020** Kakotrichi, P., Karagiannis, T., et al., Comparative effects of medications for type 2 diabetes on body weight: a systematic review and network meta-analysis of 394 trials, Session: PS 40 Drugs and environment in obesity, *Diabetologia* 63(SUPPL 1): S257.
- Verma 2020** Verma, S., Semaglutide Reduces Mace Consistently Across Baseline Triglyceride Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the SUSTAIN 6 and PIONEER 6 Trials. *Circulation*, 2020, 142, SUPPL 3.
- Schneider 2020** Schneider, D., Taddei-Allen, P., Dougherty, T. The importance of patient-reported outcomes in type 2 diabetes: insight from the PIONEER program with oral Semaglutide. *Am. J. Manag. Care*, 2020, 26, 16 Suppl, S356-S367.

Xia 2021	Xia L., Shen T., Dong W., Su F, et al.. Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis, <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> , 2021, 177, 108904.
Husain 2021	Husain, M., Semaglutide Reduced Cardiovascular Events Regardless of Metformin Use: a Post hoc Exploratory Subgroup Analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2021, 18, Supplement 1, 1604.
Rosenstock 2021	Rosenstock, J., Semaglutide Reduces High-Sensitivity CRP Levels Across Different Treatment Formulations: Exploratory Analyses of SUSTAIN 3 and PIONEER 1, 2 and 5 Trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2021, 18, Supplement 1, 1607.
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/ [data dostępu: 30.09.2021 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/ [data dostępu: 30.09.2021 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://doi.org/10.2337/dc21-S009
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).
ADS 2020	Australian type 2 diabetes management algorithm, Australian Diabetes Society 2020; https://diabetessociety.com.au/documents/ObesityManagementAlgorithm18.10.2016FINAL.pdf [data dostępu: 30.09.2021 r.]
AWMSG 2020	All Wales Therapeutics & Toxicology Centre. Semaglutide (Rybelsus). https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/semaglutide-rybelsus/ [data dostępu: 30.09.2021 r.]
CADTH 2021	CADTH Reimbursement Recommendation Semaglutide (Rybelsus). https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_semaglutide_%28rybelsus%29.pdf [data dostępu: 30.09.2021 r.]
DC 2018	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. <i>Can J Diabetes.</i> 2018;42(Suppl 1):S1-S325. https://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf [data dostępu: 30.09.2021]
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 [data dostępu: 30.09.2021 r.]
HAS 2020	Haute Autorité de Santé (HAS). Semaglutide (Rybelsus). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18787_RYBELSUS_PIC_INS_AvisDef_CT18787.pdf [data dostępu: 30.09.2021 r.]
IDF 2017	International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes [data dostępu: 30.09.2021]
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Semaglutide (Rybelsus). http://www.ncpe.ie/drugs/semaglutide-rybelsus-hta-id-20011/ [data dostępu: 30.09.2021 r.]
NICE 2020	Type 2 diabetes in adults: management; Last updated 16 December 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng28 [data dostępu: 30.09.2021 r.]
PTD 2021	Araszkiewicz A., Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021, https://journals.viamedica.pl/diabetologia_praktyczna/article/view/76338
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 [data dostępu: 30.09.2021]
SMC 2020	The Scottish Medicines Consortium (SMC). Semaglutide 3 mg, 7 mg and 14 mg tablets (Rybelsus). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5361/semaglutide-rybelsus-abbreviated-final-august-2020docx-for-website.pdf [data dostępu: 30.09.2021 r.]

WHO 2020	Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva]: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1 [data dostępu: 30.09.2020 r.]
ZN 2020	Zorginstituut Nederland. Semaglutide (Rybelsus). https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/06/04/gvs-advies-semaglutide-rybelsus-bij-de-behandeling-van-patienten-met-diabetes-mellitus-type-2 [data dostępu: 30.09.2021 r.]

Pozostałe publikacje

BASiW 2020	Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień - dzieci i młodzież. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3362 [data dostępu: 29.07.2021 r.]
ChPL Rybelsus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybelsus. 21.12.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 1.09.2021 r.]
EMA 2013	Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. 26.07.2013 r. https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded [data dostępu 1.09.2021r.]
EMA 2019	Minutes of PRAC meeting on 14-17 January 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf [data dostępu 1.09.2021 r.]
FDA 2018	FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm343187.htm [data dostępu 2.09.2021 r.]
FDA 2019	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). October - December 2019. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [data dostępu 2.09.2021 r.]
FDA 2020	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2020. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [data dostępu 2.09.2021 r.]
Witek 2012	Witek P.W., Wołkow P., Stancel-Możwiłło J., Wojtyczek K., Sieradzki J., Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3–11.
PTD 2021	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2021). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. Diabetologia Praktyczna, 2021, 7(1), 1-121.
Obwieszczenie MZ z 20.08.2021 r.	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. Dostęp: https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r [dostęp dnia: 21.09.2021].

15 Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDACTED]; Warszawa 2021 r.;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDACTED], Warszawa 2021 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDACTED], Warszawa 2021 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDACTED], Warszawa 2021 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Rybelsus stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; [REDACTED], Warszawa 2021 r.;
- Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Rybelsus zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 17.08.2021 r. (OT.4230.16.2021.MPK.10): Semaglutyd (Rybelsus) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Uzupelnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań; [REDACTED], Warszawa, 2021 r.