



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Suliqua
(insulina glargine + liksysenatyd)
we wskazaniu:

leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną
cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową
(BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym
lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.3.2022

Data ukończenia: 21 lipca 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	American College of Endocrinology
ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny
ACP	American College of Physicians
ADA	American Diabetes Association
ADS	Australian Diabetes Society
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGI	inhibitory alfa-glukozydazy jelitowej
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
ARB	antagoniści receptora angiotensyny II
ASCVD	choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycy
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BI	insulina bazalna/bazowa
BIAsp	insulina aspart
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza konsekwencji kosztów
CD	cena detaliczna
CDA	Canadian Diabetes Association
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTR	Clinical Trial Regulation
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CV	układ sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular)
CVD	choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease)
CVOT	ang. cardiovascular outcomes trial
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DPP-4	dipeptydylopeptydaza 4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FPG	stężenie glukozy na czczo (ang. Fasting plasma glucose)
FSG	glikemia na czczo w osoczu (ang. fasting serum glucose)
FRC	mieszanka o ustalonym stosunku (ang. two fixed-ratio combination)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GLD	doustne leki obniżające glikemię
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)
GLP-1 RA	agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HF_{rEF}	niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
hHF	hospitalizacje z powodu niewydolności serca
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
iDegAsp	mieszanka insuliny degludec i aspart
iDegLira	terapia skojarzona: insulina degludec plus liraglutyd
IDF	International Diabetes Federation
iGlar	insulina glargine
iGlarLixi	terapia skojarzona: insulina glargine plus liksysenatyd
ITT	zgodne z intencją leczenia
IU	jednostka międzynarodowa (ang. International Unit)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	długodziałający analog insuliny
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.)
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. <i>least-squares mean</i>)
MACE	ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (ang. major adverse cardiovascular event)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MET	metformina
MIX	mieszanka insulinowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
n	liczba zdarzeń
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Nowegian Medicine Agency
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	insulina izofanowa (ang. neutral protamine Hagedorn)
NYHA	zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA – New York Heart Association) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny) (ang. oral antydiabetics agents)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	przewlekła choroba nerek
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDD	przepisana dawka dobową (ang. prescribed daily dose)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PP	zgodne z protokołem
PPAR-γ	receptor gamma aktywowanych przez proliferatory peroksisomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptors)
PPG	stężenie glukozy po posiłku (ang. Postprandial plasma glucose)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
PSM/SU	pochodne sulfonilomocznika
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QD	raz dziennie
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RWD	badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. Real World Data)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose co-transporter-2)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPG	samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. self-monitored plasma glucose)
T2DM	cukrzyca typu 2
T1DM	cukrzyca typu 1
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket
TZD	tiazolidynediony, pochodne tiazolidynedionu, glitazony
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. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	33
3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	36
3.5. Refundowane technologie medyczne	37
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	38
4. Ocena analizy klinicznej	41
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	52
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	53
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	54
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	54
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	66
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	78

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	78
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	79
4.3.	Komentarz Agencji	79
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	81
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	81
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	81
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	82
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	93
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	93
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	95
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	96
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	99
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	100
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	100
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	101
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	102
5.4.	Komentarz Agencji	103
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	104
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	104
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	104
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	104
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	106
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	107
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	108
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	111
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	111
6.4.	Komentarz Agencji	112
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	113
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	114
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	115
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	119
11.	Kluczowe informacje i wnioski	122
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	126
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	129
14.	Źródła.....	130
15.	Załączniki.....	134

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.05.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.785.2022.2.JDZ
PLR.4500.786.2022.2.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924**
 - **Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948**
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.
-



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:

-  (100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948)
 -  (100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

75008 Paris

Francja

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.05.2022 r., znak PLR.4500.785.2022.2.JDZ, PLR.4500.786.2022.2.JDZ, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924
- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948

we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem znak OT.4230.3.2022.ML.2 z dnia 2.06.2022 r. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień w terminie 21 dni od dnia otrzymania powyższego pisma. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.06.2022 r.

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

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, 2022
- Uzupełnienie analiz – odpowiedź na pismo znak OT.4230.3.2022.ML.2, z dnia 26.06.2022 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"> • Suliqua, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924 • Suliqua, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948
Kod ATC	A10AE54 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, długo działające
Substancja czynna	Insulinum glarginum + Lixisenatidum
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Suliqua jest dostępny w dwóch fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczach, tj. odpowiednio Suliqua wstrzykiwacz (10-40) i Suliqua wstrzykiwacz (30-60), które zapewniają inne opcje dawkowania. Różnice pomiędzy mocami dawek wstrzykiwaczy wynikają z ich zakresów dawkowania.</p> <p>Produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mrogramów/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 10-40 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 5-20 µg liksysenatydu (wstrzykiwacz Suliqua (10-40)).</p> <p>Produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mrogramy/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 30-60 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 10-20 µg liksysenatydu (wstrzykiwacz Suliqua (30-60)).</p> <p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, na podstawie odpowiedzi klinicznej i dostosowywać do zapotrzebowania pacjenta na insulinę. Dawka liksysenatydu jest zwiększana lub zmniejszana łącznie z dawką insuliny glargine i zależy również od tego, który wstrzykiwacz jest stosowany.</p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Suliqua należy przerwać leczenie insuliną bazalną lub agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) lub doustnego produktu leczniczego zmniejszającego stężenie glukozy, innego niż metformina i inhibitory SGLT-2.</p> <p>Dawka początkowa produktu leczniczego Suliqua zależy od dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego, przy czym nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej 10 µg liksysenatydu.</p> <p>Maksymalna dawka dobową wynosi 60 jednostek insuliny glargine i 20 mikrogramów liksysenatydu, co odpowiada 60 dawkom jednostkowym.</p> <p>Produkt leczniczy Suliqua należy wstrzykiwać raz na dobę w ciągu godziny poprzedzającej posiłek. Po wybraniu najbardziej odpowiadającej pory spożywania posiłku, zaleca się podawać lek przed tym samym posiłkiem każdego dnia.</p>
Droga podania	Produkt leczniczy Suliqua należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, w okolicę mięśnia naramiennego lub uda.

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Suliqua stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych o uzupełniających się wzajemnie mechanizmach działania, co sprzyja poprawie kontroli glikemii: insuliny glargine, analogu insuliny bazalnej (wpływającej głównie na stężenie glukozy w osoczu na czczo) i liksyzenatydu, agonisty receptora GLP-1 (wpływającego głównie na poposiłkowe stężenie glukozy).</p> <p>Insulina glargine</p> <p>Podstawowe działanie insuliny, w tym insuliny glargine, polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową, oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę i proteolizę oraz nasila syntezę białek.</p> <p>L ksyzenatyd</p> <p>L ksyzenatyd jest agonistą receptora GLP-1. Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkretynowego, zwiększającego wydzielanie insuliny z komórek beta wysp trzustkowych w sposób zależny od stężenia glukozy i hamującego wydzielanie glukagonu z komórek alfa wysp trzustkowych.</p> <p>L ksyzenatyd stymuluje wydzielanie insuliny, gdy stężenie glukozy we krwi jest zwiększone, lecz nie podczas normoglikemii, co zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie glukagonu. W przypadku hipoglikemii zachowany jest mechanizm awaryjny wydzielania glukagonu. Poposiłkowe podanie liksyzenatydu powoduje również spowolnienie opróżniania żołądka, co prowadzi do zmniejszenia szybkości wchłaniania glukozy pochodzącej z posiłku i pojawiania się jej we krwi krążącej.</p>
--	---

Źródło: ChPL Suliqua

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, 11.01.2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Suliqua jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, wspomagająco z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w uzupełnieniu leczenia metforminą lub metforminą stosowaną z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Suliqua, EPAR Suliqua

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Suliqua nie był przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>■ (100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948)</p> <p>■ (100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924)</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	■
Grupa limitowa	■

Każde opakowanie leku Suliqua zawiera 900 IU insuliny glargine, zużycie produktu leczniczego jest zależne od wymaganej dziennej dawki insuliny oraz liksysenatydu. Zgodnie z WHO dawka DDD insuliny glargine w połączeniu z liksysenatydem wynosi 40 IU. Uwzględniając powyższe opakowanie leku wystarczy na 22,5 dni leczenia. W analizach BIA

Opakowanie	Liczba DDD w opakowaniu	30-dniowe zużycie [l. wstrzykiwaczy]	30-dniowe zużycie [l. opakowań]	Dawka dzienna insuliny [IU]	Dzienna dawka Lixi [µg]
Suliqua, Insulinum glarginum lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948					
Suliqua, Insulinum glarginum lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml 50 µg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924					

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: PTD 2022

Klasyfikacja

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

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

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

Epidemiologia

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

Źródło: OT.4330.9.2019_Ozempic

Rokowanie

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

Źródło: OT.4330.9.2019_Ozempic

Leczenie i cele leczenia

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

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

Źródło: OT.4330.9.2019_Ozempic

Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 obejmuje:

Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi o odmiennym mechanizmie działania, analogiem GLP-1 lub z insuliną. Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
 - pochodne sulfonilomocznika – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd,
 - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid,
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu – metformina,
 - leki hamujące α -glukozydazę – akarboza,
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd, semaglutyd, liraglutyd,
 - tiazolidynodiony zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rozyglitazon,
 - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna.

Insulinoterapię insulinami ludzkimi i ich analogami (krótkodziałające, o pośrednim czasie działania – NPH oraz długodziałające) oraz mieszkankami insulin ludzkich i analogowych. Źródło:

OT.4330.9.2019_Ozempic

Wykaz leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 r. przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2022).

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	Inhibitor alfa-glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPARγ	Inhibitory SGLT-2
Efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielania insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Słaba	Duża	Średnia	Duża	Duża
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↔	↑↑	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔	↑	↓
Ryzyko hipoglikemii	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotne nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
Korzystny efekt sercowo-naczyniowy				Tak [#]			Tak [#]
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek*, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Choroby przewodu pokarmowego	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Niewydolność nerek

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

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

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 (wraz z kodami rozszerzającymi), u których zrefundowano insulinę dostępną w grupach limitowych 14.1 oraz 14.3 wyniosła około 0,62 mln w 2019 r., 0,60 mln w 2020 r. oraz 0,59 mln w 2021 r.

Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 Cukrzyca insulinoniezależna w latach 2019-2021

Liczba pacjentów			2019	2020	2021	2019-2021
Liczba pacjentów, u których kiedykolwiek w latach 2014-2021 rozpoznano cukrzycę insulinoniezależną wg ICD-10: E11 wraz z kodami rozszerzającymi, kod główny lub współistniejący oraz	u których zrefundowano leki należące do grupy limitowej 14.1 Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	ogółem	607 116	587 639	567 024	708 354
		≥ 18 r.ż.	602 544	583 258	562 856	704 104
		< 18 r.ż.	4 578	4 384	4 168	5 291
	u których zrefundowano leki należące do grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny	ogółem	126 674	132 696	142 170	176 281
		≥ 18 r.ż.	124 270	130 542	140 108	173 153
		< 18 r.ż.	2 405	2 155	2 062	3 615
	u których zrefundowano leki należące do grupy limitowej 14.1 i/lub 14.3	ogółem	621 626	603 816	585 473	724 261
		≥ 18 r.ż.	617 028	599 411	581 284	719 900
		< 18 r.ż.	4 604	4 408	4 189	5 320
	u których zrefundowano insuliny bazalne: LAA (Levemir Penfill, Abasaglar, Lantus, Lantus SoloStar, Semglee, Toujeo, Tresiba FlexTouch, Tresiba Penfill) oraz NPH (Gensulin N, Humulin N, Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar, Polhumin N)	ogółem	252 580	250 928	252 123	331 661
	u których zrefundowano produkt leczniczy Ryzodeg	ogółem	0	3 922	9 776	10 666

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych oraz przedstawiciela organizacji pacjentów – „Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków” z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Według prof. Doroty Zozulińskiej-Ziółkiewicz, Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Anny Śliwińskiej, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, odsetek chorych spośród pacjentów z analizowanym wskazaniem, u których oceniana technologia byłaby stosowana wyniesie 20%. Z kolei prof. Mariusz Dąbrowski powyższy odsetek oszacował na około 70-80%. Należy przy tym zaznaczyć, że oszacowana ekspertów dot. liczebności populacji docelowej charakteryzowały się pewną zmiennością i wyniosły od około 15 tys. do 100 tys. pacjentów. Po uwzględnieniu wskazanych przez ekspertów liczebności oraz odsetków, liczebność pacjentów, u których produkt leczniczy Suliqua będzie stosowany po objęciu refundacją wynosi od 10,5 tys. do 20,0 tys.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Liczebność populacji w opinii ekspertów

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska- Ziółkiewicz Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	Anna Śliwińska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Pacjenci z cukrzycą typu 2	Obecna liczba chorych w Polsce	<i>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*</i>	Ok. 3,3 mln [#]	około 2,5 mln [^]
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Rejestrowana chorobowość w okresie 2013-2017 rosła każdego roku średnio o 3,7%**</i>	256 tys.	Ok. 360-380 tysięcy rocznie [^]
Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD)	Obecna liczba chorych w Polsce	~200 tys.*	Ok. 35 tys. ^{##}	około 100 tysięcy ^{^^}
Pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 leczeni insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD z HbA1c >7%.	Obecna liczba chorych w Polsce	~100 tys. ^{***}	Ok. 15-20 tys. ^{##}	około 50-60 tysięcy ^{^^}
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	20% ^{***}	Ok. 70-80% ^{##}	do 20% ^{^^}

* Na podstawie Raportu NFZ 2019 r.

** ROZPOWSZECHNIENIE CUKRZYCY I KOSZTY NFZ – A.D. 2017

*** szacunki własne

[#] Mapy Potrzeb Zdrowotnych^{##} Dane NFZ, szacunki własne[^] Raport „NFZ o zdrowiu – Cukrzyca”, 2019, Szacunki własne^{^^} Szacunki własne^{^^^} Szacunki własne. Stosowanie będzie zależało w dużej mierze od ceny leku dla pacjenta

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), (<https://ptdiab.pl/>);
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), (<https://www.aace.com/>);
- American College of Endocrinology (ACE), (<https://www.aace.com/>);
- American Diabetes Association (ADA), (<https://www.diabetes.org/>);
- Canadian Diabetes Association (CDA), (<https://www.diabetes.ca/>);
- European Association for Study of Diabetes (EASD), (<https://www.easd.org/>);
- European Society of Cardiology (ESC/EASD), (<https://www.escardio.org/>);
- International Diabetes Federation (IDF), (<https://idf.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<https://www.sign.ac.uk/>);

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 czerwca 2022 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2017-2022. Odnaleziono 11 dokumentów wytycznych klinicznych w tym 1 dokument Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r., oraz 10 rekomendacji towarzystw zagranicznych: European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) z 2019 r., National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aktualizacja z 2022 r., American Diabetes Association (ADA) z 2022 r., American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) z 2020 r., ADA/EASD z 2018 oraz aktualizację z 2019 r., Canadian Diabetes Association (CDA) z 2020 r., Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2018 r., International Diabetes Federation (IDF) z 2017 r, a także wytyczne Międzynarodowego panelu ekspertów z 2021 r. oraz Międzynarodowego panelu ekspertów z 2022 r.

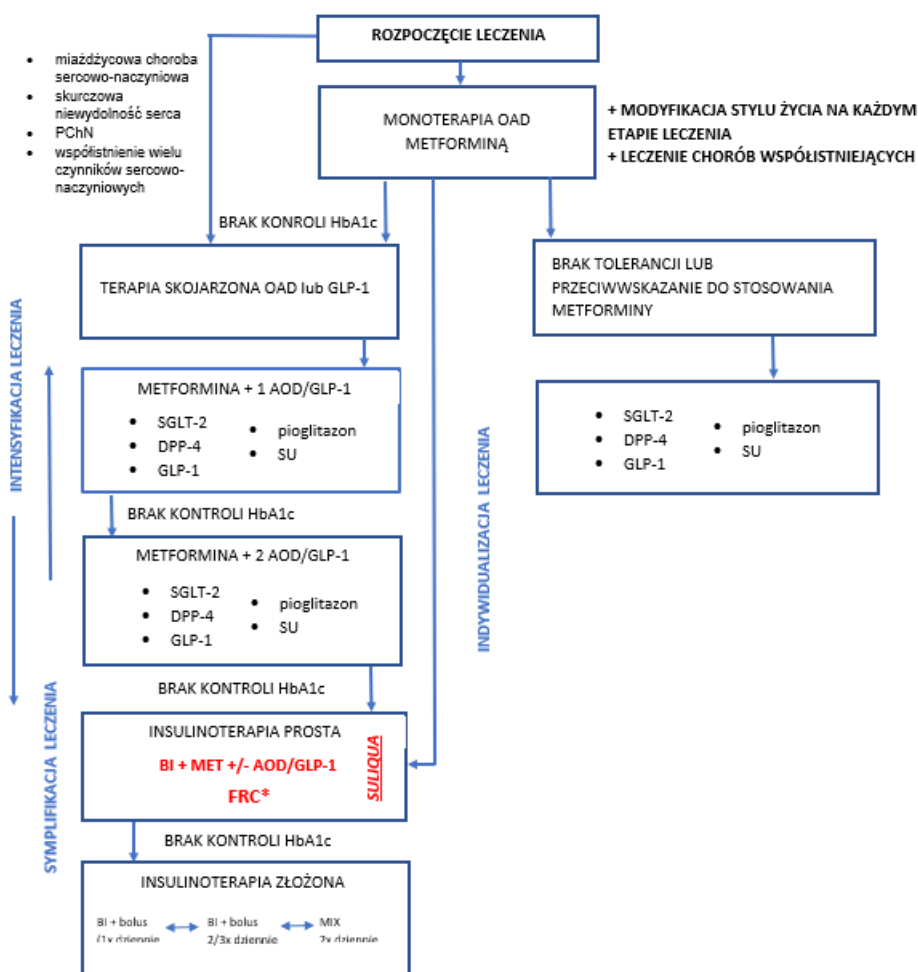
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, odnoszące się do farmakoterapii cukrzycy typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Wszystkie odnalezione wytyczne obejmują terapię z zastosowaniem metforminy w ramach pierwszej linii leczenia. Wśród innych doustnych leków hipoglikemizujących w rekomendacjach wymieniane są: inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, flozyny), pochodne sulfonilomocznika (SU), pochodne leków inkretynowych (inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) lub agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)) oraz agoniści PPAR-γ (pioglitazonu). Wytyczne opracowane w 2022 r. przez międzynarodowy panel ekspertów zalecają rozważenie GLP-1 RA w ramach I linii leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. Natomiast rekomendacje NICE 2022 nie zalecają stosowania GLP-1 RA w I linii leczenia z uwagi na brak efektywności kosztowej na późniejszych etapach terapii u osób z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej lub z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową.

W przypadku niepowodzenia monoterapii metforminą lub innym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD), kolejnym etapem jest wdrożenie terapii skojarzonej jednym bądź dwoma dodatkowymi OAD. Zalecane postępowanie po niepowodzeniu terapii podwójnej/potrójnej doustnymi lekami hipoglikemizującymi obejmuje rozpoczęcie terapii insuliną. Dalsza nieskuteczność leczenia wymaga intensyfikacji terapii i zgodnie z dostępnymi wytycznymi może opierać się na skojarzeniu GLP-1 RA i insuliny podstawowej, a w kolejnym etapie dodaniu insuliny doposiłkowej (jedna dawka do dużego posiłku).

Uproszczony algorytm postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie zaleceń PTD 2022, przedstawiono poniżej na **Rysunek 1**.

Rysunek 1 Algorytm postępowania w cukrzycy typu 2 na podstawie zaleceń PTD 2022



* FRC – mieszanina o ustalonym stosunku (ang. two fixed-ratio combination)

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTD 2022 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracja członków Zespołu ds. Zaleceń o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: cukrzyca.info.pl</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące leczenia chorych na cukrzycę 2022</p> <p>Najważniejsze rekomendacje:</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] W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonylomocznika (SU) lub leku inkretynowego (inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu). 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 docelowej wartości 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] Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych 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]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>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 obok metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń – floszyny lub agonistów receptora GLP-1. [A]</i> Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii. • <i>U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować 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]</i> • <i>U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca, należy preferować wybór floszyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A]</i> Autorzy wytycznych zaznaczają, iż w przypadku liksysenatydu nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w zależności od współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w stadium od G1 do G3b przewlekłej choroby nerek (PChN). W wyższych stadiach nie zaleca się stosowanie leku. • <i>U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i floszynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]</i> • <i>Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki β, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. [B]</i> <p>Cukrzyca typu 2 ma charakter postępujący i wymaga intensyfikacji leczenia na różnych jej etapach.</p> <p>Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą (pacjenci z licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowymi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontynuacja monoterapii metforminą Jeżeli HbA1c powyżej celu terapeutycznego, dodanie jednego, a następnie drugiego leku innej klasy (terapia dwulekowa): <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor SGLT-2, • Inhibitor DPP-4, • PSM, • GLP-1 RA, • tiazolidynediony (TZD). Jeżeli HbA1c powyżej celu terapeutycznego, dodanie jednego, a następnie drugiego leku innej klasy (terapia trójlekowa): <ul style="list-style-type: none"> • GLP-1 RA, • inhibitor SGLT-2, • inhibitor DPP-4, • PSM, • TZD, • insulina bazowa. 2. Leczenie inhibitorem SGLT-2 lub agonistą receptora GLP-1 Jeżeli HbA1c powyżej celu terapeutycznego, dodanie jednego, a następnie drugiego leku innej klasy: <ul style="list-style-type: none"> • GLP-1 RA lub inhibitor SGLT-2, • inhibitor DPP-4, • PSM, • TZD, • insulina bazowa . 3. Jeżeli HbA1c powyżej celu: <ul style="list-style-type: none"> • insulina bazowa (o ile nie została wcześniej wdrożona) lub insulinoterapia założona w terapii skojarzonej z lekami doustnymi lub GLP-1 RA <p><i>Wskazania do rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>nowo rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;</i> • <i>nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (HbA1c przekraczająca docelowe wartości mimo intensyfikacji terapii behawioralnej).</i> <p><u>Algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa - NPH, lub analog długodziałający, lub analog ultra długodziałający) w jednym wstrzyknięciu:</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • przy hiperglikemii porannej - wieczorem; zastosowanie analogów długo działających zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich; • przy normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia - rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia preparatu krótkodziałającego / szybko działającego insuliny w przypadku hiperglikemii po posiłkowej). <p>(...) Nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny i uwzględnić preferencje pacjenta dotyczące liczby posiłków oraz kosztów terapii.</p> <p>2. Dawka początkowa wynosi 0,1-0,2 j/kg m.c. lub 10 j.</p> <p>3. Przeciwhiperglikemiczne leki doustne i iniekcyjne leki inkretynowe można stosować zgodnie z rejestracją u osób leczonych insuliną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich pacjentów, należy dążyć do utrzymania terapii metforminą, o ile jest ona tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej kontynuacji; • w przypadku współistnienia nadwagi i otyłości, należy preferować terapię skojarzoną metforminy z inhibitorem SGLT-2 lub lekiem inkretynowym (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora dla GLP-1). <p>4. Weryfikacja wyrównania glikemii w ciągu 4-5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 2-4 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania.</p> <p>5. W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową > 0,3-0,5 j./kg na dzień i braku wyrównania glikemii można rozważyć intensyfikację leczenia poprzez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopniowe dołączenie do insuliny bazowej (podawanej 1 lub 2 razy dziennie) wstrzyknięć insuliny krótko działającej/analogu szybko działającego, początkowo do głównego posiłku lub posiłku, po którym następuje największy wzrost stężenia glukozy, a następnie do kolejnych posiłków („baza-plus”, intensywna insulinoterapia). Zalecane początkowe dawki insuliny do posiłkowych to 4 j. lub 10% dobowej dawki insuliny bazowej; • wykorzystanie złożonych preparatów insuliny: mieszanek insuliny w tym analogowych; • dołączenie iniekcji agonisty receptora GLP-1, jeśli nie był dotychczas zastosowany. <p>Autorzy wytycznych podkreślają, iż „U pacjentów na pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insulinie bazowej lub agonistce receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1”.</p> <p>Uproszczenie modelu leczenia przeciwhiperglikemicznego (simplifikacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 wymaga zmniejszenia złożoności i obciążeń związanych z leczeniem, w szczególności terapii insuliną oraz rozważenie liberalizacji celu glikemicznego; dotyczy to na przykład pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii, zaburzeniami poznawczymi, nie przestrzegających zaleceń lekarskich, krótkim oczekiwanym czasem przeżycia lub negatywnym wpływem złożonego schematu leczenia na jakość życia; • zmniejszenie liczby wstrzyknięć insuliny i jej stosowanej dawki przez indywidualnie dobrane skojarzenie z lekami przeciwhiperglikemicznymi nieinsulinowymi stanowi narzędzie w tego rodzaju postępowaniu. <p>Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny.</p> <p>6. Podczas stosowania dużych dawek insuliny, powyżej 100 j. na dzień (świadczących o insulinooporności), należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Zaleca się podjęcie próby zmniejszenia stopnia insulinooporności poprzez zastosowanie 72-96-godzinnej podskórnej lub dożylnego ciągłego wlewu insuliny.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p> <p>C – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki • dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) • dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>E – Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</i>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>ADA 2022 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) „Standardy opieki medycznej w cukrzycy” 2022 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia pierwszego rzutu uzależniona jest od: chorób współistniejących, zindywidualizowanej opieki nad pacjentem oraz potrzeb pacjenta i obejmuje leczenie metforminą z kompleksową modyfikacją stylu życia. [A] • W ramach początkowej terapii u osób z cukrzycą typu 2, z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia, niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek stosuje się GLP-1 RA i SGLT-2, z lub bez metforminy (przy kontroli glikemii). [A] • Stosowanie metforminy, należy kontynuować po rozpoczęciu insulinoterapii (chyba, że jest przeciwwskazana lub nietolerowana) prowadząc kontrolę glikemii i korzyści metabolicznych [A] • Wczesna terapia skojarzona może być rozważona u niektórych pacjentów rozpoczynających terapię w celu przedłużenia czasu do niepowodzenia leczenia. [A] • Wczesne wprowadzenie leczenia insuliną, należy rozważyć, jeśli istnieją: objawy trwającego katabolizmu (utrata masy ciała), hiperglikemii lub gdy poziom HbA1c (>10% [86 mmol/mol]) i poziom glukozy we krwi (300 mg/dl [16,7 mmol/l]) są bardzo wysokie. [E] • Należy rozważyć wpływ wybranego leczenia na układ sercowo-naczyniowy i choroby współistniejące nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na wagę, koszty i dostęp, ryzyko skutków ubocznych i preferencje pacjenta. [E] • Wśród osób z cukrzycą typu 2 (ze stwierdzoną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wskaźnikami wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, PChN, niewydolnością serca) SGLT-2 i/lub GLP-1 RA wykazują korzyści w chorobach układu sercowo-naczyniowego i są rekomendowane w ramach obniżania poziomu glukozy i redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od HbA1c z uwzględnieniem czynników ryzyka specyficznych dla danego pacjenta. [A] • U pacjentów z cukrzycą typu 2, GLP-1 RA jest preferowany bardziej niż insulina. [A] • W przypadku stosowania insuliny, skojarzona terapia GLP-1 RA jest rekomendowana dla większej skuteczności i trwałości efektu leczenia. [A] <ul style="list-style-type: none"> ○ silne działanie obniżające poziom glukozy, mniejszy przyrost masy ciała i hipoglikemia w porównaniu do zintensyfikowanego leczenia insuliną – badanie DUAL VIII – wyższa trwałość połączenia GLP-1 RA z insuliną w porównaniu do terapii polegającej na zwiększeniu dawki insuliny bazowej, ○ dostępne są: insulina glargine plus liksyzenatyd (iGlarLixi) i insulina degludec plus liraglutyd (IDegLira). • Nie należy zwlekać z intensyfikacją leczenia u pacjentów nieosiągających celu terapeutycznego. [A] • Schemat leczenia i przyjmowanie leków powinno być oceniane w regularnych odstępach czasu (co 3–6 miesięcy) i w razie potrzeby korygowane, aby włączyć określone czynniki² wpływające na wybór leczenia. [E] • Klinicyści powinni być świadomi wystąpienia potencjalnego przekroczenia należytnej dawki insuliny bazowej. Do sygnałów klinicznych mogących sugerować potrzebę ewaluacji przekroczonej dawki należytnej zaliczamy stosowanie dawki ok. 0,5 j.m./kg/dobę, poranny wzrost glikemii oraz zróżnicowaną glikemię po i przed posiłkową, hipoglikemię (świadomą lub nieświadomą), wysoką zmienność glikemii. Cechy wskazujące na przekroczenie należytnej dawki insuliny bazowej, powinny zwrócić uwagę na konieczność ponownej oceny dalszej zindywidualizowanej terapii. [E] <p><u>Poziom dowódów:</u></p> <p>A – Jasne dowody z dobrze przeprowadzonych, uogólnionych randomizowanych badań kontrolowanych, o odpowiedniej mocy, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. <p><i>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</i></p> <p><i>Potwierdzone dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonego badania w co najmniej jednej instytucji, • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. <p>B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, • dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control).</i></p>

² hipoglikemia, waga, ryzyko sercowo naczyniowe, koszty, stan nerek – szczegóły w tabeli 9.2 str 133 ADA 2022

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>C – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem.</p> <p>E – Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</p>
<p>NICE 2015 aktualizacja 2022 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</u></p> <p>Metformina o standardowym uwalnianiu jest lekiem I rzutu u dorosłych z cukrzycą typu 2</p> <p>Mimetyki GLP-1 nie są rekomendowane w I linii leczenia z uwagi na brak efektywności kosztowej na późniejszych etapach terapii u osób z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej lub z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową.</p> <p>Dalsze etapy leczenia:</p> <p>W przypadku osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli monoterapia nie zapewnia dalszej kontroli HbA1c poniżej indywidualnie ustalonego progu dalszej interwencji, należy rozważyć dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> inh bitora DPP-4, pioglitazonu, SU, inh bitora SGLT-2. <p>W przypadku osób dorosłych z cukrzycą typu 2, jeśli podwójna terapia metforminą i innym lekiem doustnym w dalszym ciągu nie zapewnia kontroli HbA1c, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> potrójną terapię poprzez dodanie inhibitora DPP-4, pioglitazonu, pochodnych sulfonylomocznika (SU) lub inhibitora SGLT-2, rozpoczęcie leczenia insuliną. <p>Gdy metformina nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, a podwójna terapia 2 lekami doustnymi nie zapewnia kontroli HbA1c, należy rozważyć leczenie oparte na insulinie.</p> <p>Jeśli potrójna terapia metforminą i 2 innymi lekami doustnymi jest nieskuteczna, nietolerowana lub jest przeciwwskazana, należy rozważyć potrójną terapię zamieniając jeden lek na GLP 1 RA, u pacjentów którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> mają wskaźnik masy ciała (BMI) 35 kg/m^2 lub wyższy oraz specyficzne problemy psychologiczne lub inne problemy medyczne związane z otyłością, mają wskaźnik BMI poniżej 35 kg/m^2: <ul style="list-style-type: none"> dla których insulinoterapia miałaby istotne implikacje zawodowe, dla których utrata masy ciała miałaby korzystny wpływ na inne znaczące związane z otyłością choroby współistniejące. <p>Kontynuacja terapii GLP-1 RA jest wskazana tylko, gdy pacjent wykazał korzystną odpowiedź metaboliczną (redukcja HbA1c o co najmniej 11 mmol/mol [$1,0\%$] i utrata masy ciała o co najmniej 3% początkowej masy ciała w 6 miesięcy).</p> <p>Możliwe jest zaoferowanie terapii skojarzonej z użyciem GLP-1 RA i insuliny pod warunkiem objęcia opieką specjalistyczną i stałym wsparciem ze strony multidyscyplinarnego zespołu konsultantów.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> brak informacji</p>
<p>Międzynarodowy panel ekspertów 2022</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono konflikt interesów wśród uczestników konsensusu.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Firma Sanofi</p>	<p><u>Wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów z 2021 r. omawiające schematy mające na celu poprawę wyników leczenia cukrzycy typu 2</u></p> <p>Podsumowanie rekomendacji na podstawie konsensusu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Modyfikacje leczenia powinny przebiegać stopniowo. GLP-1 RA powinny być rozważane jako I linia leczenia. Jeśli OADs, GLP-1 lub insulina podstawowa w monoterapii nie umożliwiały odpowiedniej kontroli glikemii, powinny być stosowane GLP-1 RA i insulina podstawowa w mieszaninie o stałym stosunku (FRC), W niektórych przypadkach schematy złożone mogą być najbardziej odpowiednią formą leczenia i powinny być regularnie wdrażane zgodnie z obecnymi wytycznymi oraz pod odpowiednią kontrolą. <p>Terapia insuliną jest często dodawana w sposób stopniowy, po niepowodzeniu dotychczasowej kontroli glikemii. Leczenie należy rozpocząć insuliną bazową w połączeniu z OAD z lub bez GLP-1. Jeśli cel glikemiczny nie zostanie osiągnięty leczenie należy zintensyfikować poprzez zastosowanie insuliny w postaci iniekcji o stałym stosunku insuliny podstawowej i GLP-1 RA lub schemat oparty na insulinie do posiłkowej lub bolusie insuliny bazowej.</p> <p>Rekomendowane jest stosowanie analogów insuliny drugiej generacji (insulina glargine 300U/ml i insulina degludec 100 lub 200 U/ml) jako preferowanych w połączeniu z lekami doustnymi z uwagi na udoskonalony profil bezpieczeństwa w porównaniu do analogów pierwszej generacji (insulina glargine 100U/ml i insulina detemir).</p> <p>Obecne wytyczne kładą nacisk na intensyfikację leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W sytuacji, gdy pacjent wymaga terapii iniekcyjnej, wytyczne rekomendują użycie mieszaniny o stałym stosunku opartej na insulinie podstawowej i GLP-1 RA jako dodatek do OAD. Analog insuliny II generacji jest preferowany z uwagi na wyższy profil bezpieczeństwa w porównaniu do analogów I generacji. FRCs (mieszaniny o ustalonym stosunku, ang. two fixed-ratio combination) dają możliwość uproszczenia leczenia (aplikacja wymaga mniejszej ilości iniekcji w porównaniu ze schematami insulina bazalna – insulina do posiłkowa lub insulina bazalna – bolus insulinowy).</p> <p>W Europie i USA dostępne są dwa preparaty obejmujące schemat insuliny podstawowej z GLP-1 RA: iGlarLixi (insulina glargine 100 U/mL z lixisenatide) i iDegLira (insulina degludec 100 U/mL z liraglutidem).</p> <p>U pacjentów, u których zmieniono schemat leczenia na FRC lub insulinę podstawową z SGLT-2 zauważono korzyści w kontroli hemoglobiny glikowanej w porównaniu do pacjentów, którzy byli prowadzeni na schemacie insulina bazalna – bolus, ponadto zauważono korzyści w postaci mniejszej ilości dziennych iniekcji i znacząco rzadszych epizodów hipoglikemii oraz niewystępowania działania niepożądanego w postaci przyrostu masy ciała co skutkowało ogólną poprawą jakości życia pacjentów.</p> <p>Wytyczne rekomendują GLP-1 RA lub SGLT2i u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i powinny być rozważane jako integralna część większości uproszczonych modeli leczenia a bo dodawane do stosowanego modelu jeśli nie były użyte wcześniej.</p> <p>GLP-1 RA wykazują pewne korzyści nad insuliną takie jak redukcja możliwych ciężkich zdarzeń sercowo – naczyniowych u pacjentów cechujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Powodują także efektywną redukcję początkowej HbA1c bez wzrostu ryzyka hipoglikemii lub wzrostu masy ciała.</p> <p>GLP-1 RA są związane z efektami niepożądanymi w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych.</p> <p>U pacjentów, u których monoterapia w postaci GLP-1 RA lub insuliny podstawowej jest niewystarczająca do osiągnięcia celu terapeutycznego, wytyczne rekomendują użycie FRC.</p> <p><i>Poziom dowodów: brak informacji</i></p>
<p>Międzynarodowy panel ekspertów 2021</p> <p><i>Konflikt interesów: Brak konfliktu</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Brak informacji</i></p>	<p><u>Konsensus międzynarodowego panelu ekspertów dotyczący zastosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1 (wytyczne praktyki klinicznej 2021)</u></p> <p>Inhibitory SGLT-2 i GLP-1 RA zmniejszają liczbę zgonów i częstości występowania zawałów mięśnia sercowego oraz schyłkowej choroby nerek lub niewydolności nerek (dowody umiarkowane do dowodów o wysokiej pewności).</p> <p>Połączone formuły GLP-1 RA i insuliny są dostępne w postaci pojedynczej iniekcji.</p> <p>Główne rekomendacje konsensusu ekspertów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GLP-1 RA zaleca się w przypadku, gdy potrójna terapia przeciw cukrzycowa jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana u osób dorosłych z BMI ≥ 35 lub u których korzystna będzie utrata masy ciała. [NICE 2015] • Dla pacjentów z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową lub wskaźnikami wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zaleca się GLP-1 RA lub inhibitory SGLT-2. [ADA 2021] • U pacjentów z cukrzycowymi chorobami nerek i albuminurią, zalecane są inhibitory SGLT-2 i GLP-1 RA, w przypadku nietolerancji inhibitorów SGLT-2 lub przeciwwskazania do ich stosowania. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN (ale nie cukrzycową chorobą nerek ani albuminurią), zaleca się GLP-1 RA lub inhibitory SGLT-2. [ADA 2021] • U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się inhibitory SGLT-2 lub GLP-1 RA w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych przed badaniem poziomu HbA1c. [ESC 2019, klasa rekomendacji: I, poziom rekomendacji: A] • Niezależnie od poziomu glukozy, inhibitory SGLT-2 i/lub GLP-1 RA są zalecane u pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub PChN. [AACE 2020] • Inhibitory SGLT-2 lub GLP-1 RA zaleca się u dorosłych z cukrzycą typu 2 i jednym z czynników ryzyka: chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, cukrzycową chorobą nerek lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. [ACC 2020] • Rekomenduje się dodatek GLP-1 RA lub inhibitorów SGLT-2 niezależnie od poziomu glukozy we krwi, jeśli pacjenci mają stabilną chorobę sercowo-naczyniową lub wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, rekomenduje się także dodatek inhibitorów SGLT-2 u osób z niewydolnością serca i osób z PChN (GLP-1 RA w przypadku przeciwwskazania do stosowania inhibitorów SGLT-2). [CDS/CSE 2020, klasa rekomendacji: I, poziom rekomendacji: A] • Długodziałające GLP-1 RA zalecane są u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli swojego zindywidualizowanego celu glikemicznego stosując metforminę i inhibitory SGLT-2. [KDIGO 2020, klasa rekomendacji: I, poziom rekomendacji: B] <p><i>Poziom dowodów: brak informacji</i></p>
<p>AACE/ACE 2020</p> <p><i>Konflikt interesów: Brak konfliktu</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Brak informacji</i></p>	<p><u>Konsensus Amerykańskiego Stowarzyszenia Endokrynologii Klinicznej i Amerykańskiego Kolegium Endokrynologii u pacjentów z cukrzycą typu 2</u></p> <p>GLP-1 RA (dostępne w różnych postaciach) – wykazują silne właściwości obniżające poziom HbA1c, wpływające na spadek masy ciała, redukcję lipidów i spadek ciśnienia krwi.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ badanie LEADER – liraglutyd znacznie obniża ryzyko nefropatii i zgonu z powodu niektórych chorób sercowo-naczyniowych, ○ badanie SUSTAIN-6 (semaglutyd) oraz badania REWIND i HARMONY (dulaglutyd, albiglutyd) sugerują, iż GLP-1 RA przynoszą korzyści związane z chorobami sercowo-naczyniowymi, ○ GLP-1 RA na bazie eksendyny-4 wykazują bezpieczeństwo w chorobach układu krążenia, ale brak korzyści sercowo-naczyniowych, ○ GLP-1 RA nie należy stosować u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy w wywiadzie lub u osób z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, ○ eksenatydu nie należy stosować, jeśli klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min., ○ liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd – brak dostosowania dawki w PChN, (należy monitorować czynność nerek), ○ GLP-1 RA należy stosować ostrożnie (jeśli w ogóle) u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie i odstawić jeśli rozwinie się zapalenie trzustki, ○ monitorowanie w przypadku pacjentów z gastroparazą oraz ciężką chorobą refluksową przełyku. <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z wczesną cukrzycą typu 2 lub łagodną hiperglikemią ($HbA_{1c} < 7,5\%$ [58mmol/mol]) rekomendowane są modyfikacja stylu życia i monoterapia lekami przeciwhiperglikemicznymi (preferowana jest metformina). • GLP-1 RA i inhibitory SGLT-2 są preferowane u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego i PChN (z uwagi na udowodnione korzyści w tej grupie chorych). Alternatywą dla metforminy w początkowej terapii są inhibitory DPP-4, TZD, AGI, SU i glinidy (wybrana grupa pacjentów). • U pacjentów, u których nie osiągnięto celu glikemicznego stosując monoterapię metforminą, metformina powinna być kontynuowana w skojarzeniu z innymi związkami, włączając insulinę. • Pacjenci z $HbA_{1c} > 7,5\%$ (zarówno świeżo stwierdzoną, jak i nie), którzy nie przyjmowali wcześniej żadnych leków przeciwhiperglikemicznych powinni rozpocząć leczenie metforminą w skojarzeniu z innym związkiem i modyfikacją stylu życia. • U pacjentów nietolerujących metforminy, powinno rozważyć się dwa leki o komplementarnym mechanizmie działania z różnych klas. • Stała ustalona dawka (FRC) połączenia dwóch doustnych związków, zawierająca metforminę i/lub inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, TZD i SU są dostępne w leczeniu cukrzycy typu 2. FRC GLP-1 RA i insuliny podstawowej jest także dostępna. • Dodanie trzeciej substancji może być potrzebne w celu wzmocnienia efektywności terapii, jednak efektywność jakiegokolwiek składnika użytego w terapii III linii może być mniejsza niż w sytuacji użycia go w terapii I lub II linii. • Pacjenci z $HbA_{1c} > 9,0\%$ (75mmol/mol) z objawami poliurii, polidypsji lub polifagii, mogą uzyskać lepsze efekty terapeutyczne wynikające z dodatku insuliny. Jeśli pacjenci nie wykazują znaczących korzyści można w ramach terapii początkowej użyć maksymalnych dawek dwóch lub trzech leków. • Terapia nie powinna ograniczać się do stosowania leków przeciwhiperglikemicznych, a obejmować zintensyfikowaną modyfikację stylu życia i leczenie otyłości. Możliwe jest także zmniejszenie intensywności terapii, jeśli spełnione są cele terapeutyczne. • Pacjenci o wysokim ryzyku niekorzystnych objawów związanych z leczeniem, potrzebują zindywidualizowanej terapii. Wiele leków przeciwhiperglikemicznych wywołuje niskie ryzyko hipoglikemii (np. metformina, GLP-1 RA, inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4 i TZD). Istotna hipoglikemia może pojawić się kiedy związki te są stosowane w połączeniu z insuliną pobudzającą wydzielanie lub insuliną egzogenną. Kiedy takie skojarzenia są stosowane, powinno się rozważyć niższe dawki insuliny by zredukować ryzyko hipoglikemii. • Wiele związków o działaniu przeciwhiperglikemicznym (np. metformina, GLP-1 RA, inhibitory SGLT-2, niektóre inhibitory DPP-4, AGI, SU) mają ograniczone zastosowanie u pacjentów z zaburzeniami funkcjonowania nerek i mogą wymagać korekty dawki lub specjalnych środków ostrożności. • Leczenie cukrzycy nie wymaga modyfikacji w łagodnej i umiarkowanej chorobie wątroby, ale ryzyko hipoglikemii wzrasta w ciężkich przypadkach. • U pacjentów przyjmujących dwa doustne leki przeciwhiperglikemiczne z $HbA_{1c} > 8,0\%$ (64mmol/mol) i długotrwałą cukrzycą typu 2 jest mniej prawdopodobne by osiągnąć cel terapeutyczny HbA_{1c} dodając 3 lek doustny. Mimo że dodanie GLP-1 RA jako trzeciego związku może skutecznie obniżyć glikemię, po jakimś czasie wiele pacjentów może wymagać leczenia insuliną. Kiedy insulina staje się konieczna, należy dodać do schematu leczenia insulinę podstawową (jedna dawka na dobę). • Pacjenci, u których leczenie schematem opartym na insulinie podstawowej (która zawiera również metforminę) nie prowadzi do osiągnięcia kontroli glikemii, mogą odczuwać korzyści z dodania GLP-1 RA, inhibitora SGLT2 lub inhibitora DPP-4 (jeśli do tej pory nie były stosowane). Skojarzenie insuliny bazalnej z GLP-1 RA może być bardziej skuteczne niż związki doustne. Dostępna jest FRC insuliny bazowej i GLP-1 RA. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawka insuliny podstawowej może wymagać redukcji by uniknąć hipoglikemii. • U pacjentów, u których utrzymuje się niekontrolowana glikemia, insulina podstawowa w skojarzeniu ze związkami doustnymi lub GLP-1 RA, może wystąpić konieczność podania insuliny posiłkowej w

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>celu pokrycia hiperglikemii po posiłkowej. Szybkodziałające analogi insuliny dostępnych w postaci iniekcji (lispro, glulisine, aspart, lub szybko działający aspart) lub wziewne insuliny są preferowane w stosunku do insuliny ludzkiej, ponieważ mają szybszy początek działania co wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii.</p> <p><i>Poziom dowodów: brak informacji</i></p>
<p>CDA 2020 (Kanada)</p> <p><i>Konflikt interesów: Brak konfliktu</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Brak informacji</i></p>	<p><u>Wytyczne Canadian Diabetes Association dotyczące farmakologicznej kontroli glikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2. Aktualizacja 2020 r.</u></p> <p>Metformina powinna być stosowana przed innymi środkami ze względu na niskie ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała [Klasa A, Poziom 1A] oraz wieloletnie doświadczenie w stosowaniu [stopień D, konsensus].</p> <p>Dalsze postępowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolnością serca i/lub PChN, leczenie powinno obejmować (wykazane korzyści sercowo-naczyniowe lub nerkowe): <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z ASCVD – GLP-1 RA lub SGLT-2, aby zmniejszyć ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ▪ poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) [liraglutyd, dulaglutyd (klasa A, poziom 1A), semaglutyd podskórnie (klasa B, poziom 2) empagliflozyna (klasa A, poziom 1A), kanagliflozyna (klasa B, poziom 2)], ▪ hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF) [empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna (klasa B, poziom 2)], ▪ progresji lub nefropatii [empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna (klasa B, poziom 2)]; ○ u pacjentów z niewydolnością serca (zmniejszona frakcja wyrzutowa 40%): <ul style="list-style-type: none"> ▪ SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka śmierci z powodu HHF i CV, jeśli eGFR jest >30 ml/min/1,73m² – dapagliflozyna (klasa A, poziom 1A), empagliflozyna, kanagliflozyna (klasa A, poziom 1), ▪ należy unikać TZD i saksagliptyny ze względu na ich związek z wyższym ryzykiem niewydolności serca (HF) (klasa A, poziom 1A); ○ u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i PChN z szacowanym eGFR > 30ml/min/1,73m²: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SGLT-2 powinny być stosowane do redukcji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • progresji nefropatii [kanagliflozyna (klasa A, poziom 1A), empagliflozyna, dapagliflozyna (klasa 1, poziom 1)], • HHF [kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna (klasa A, poziom 1)], • MACE [kanagliflozyna (klasa B, poziom 2), empagliflozyna (klasa C, poziom 3)]; ▪ GLP-1 RA można rozważyć w celu zmniejszenia ryzyka MACE [liraglutyd, semaglutyd (klasa B, poziom 2)]; • u pacjentów wymagających leczenia zaawansowanego lub poprawy kontroli glikemii, wybór leku hipoglikemizującego powinien być zindywidualizowany (klasa B, poziom 2): <ul style="list-style-type: none"> ○ u osób w wieku 60 lat lub starszych z co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, powinno rozważyć się włączenie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ GLP-1 RA (udowodnione korzyści w zakresie CV) w celu zmniejszenia ryzyka MACE [dulaglutyd (klasa A, poziom 1A), liraglutyd (klasa B poziom 2), semaglutyd podskórnie (klasa C, poziom 2)], ▪ SGLT-2 (udowodnione korzyści sercowo-nerkowymi), gdy GFR > 30 ml/min/1,73m², w celu zmniejszenia ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • HHF [dapagliflozyna, kanagliflozyna (klasa B, poziom 2)], • progresji nefropatii [kanagliflozyna, dapagliflozyna (klasa B, poziom 2)]; ▪ leki inkretynowe (DPP-4 lub GLP-1 RA), SGLT-2, akarboza, i/lub pioglitazon powinny być rozważane jako leki dodatkowe, jeśli priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii (niższe ryzyko hipoglikemii niż inne środki) [klasa A, poziom 1A], ▪ GLP-1 RA i/lub SGLT-2 jako leki dodatkowe utrzymujące kontrolę glikemii w sytuacji, gdy priorytetem jest utrata masy ciała (większa utrata masy ciała niż przy innych środkach) [klasa A, poziom 1A]. <p>Rozpoczęcie leczenia insuliną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii na nie-insulinowych lekach hipoglikemicznych, należy rozważyć gotowe mieszanki insuliny lub tyko bolus, jeżeli ryzyko hipoglikemii jest mniejsze i/lub zapobieganie przybieraniu na wadze jest priorytetem [klasa B, poziom 2], • leczenie insuliną podstawową, gdy priorytetem jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o długodziałające analogi insuliny (insulina glargine U-100, glargine U-300, detemir, degludec) powinny być rozważone w porównaniu z insuliną NPH w celu zmniejszenia ryzyka nocnej i objawowej hipoglikemii [klasa A, poziom 1A, o insulina degludec lub insulina glargine U-300 może być rozważana zamiast insuliny glargine U-100 w celu zmniejszenia ogólnej i nocnej hipoglikemii [klasa B, poziom 2, u osób z > 1 czynnikiem ryzyka hipoglikemii, klasa C, Poziom 3 dla osób bez czynników ryzyka hipoglikemii oraz klasa C, poziom 3 przy ciężkiej hipoglikemii u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym]. <p>Dalsze postępowanie u pacjentów leczonych insuliną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób otrzymujących insulinę, jeśli nie osiągnięto docelowych wartości glikemii, należy dostosować dawki i/lub dodatkowo zastosować lek przeciwhiperglykemiczny, [klasa D, konsensus]. <ul style="list-style-type: none"> o GLP-1 RA powinny być rozważane jako terapia add-on [klasa A, poziom 1A], przed rozpoczęciem podawania insuliny lub przed intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy glikemii, potencjalne korzyści w zakresie utraty wagi i niższego ryzyka hipoglikemii w porównaniu do pojedynczego lub mnogiego wstrzyknięcia insuliny [klasa A, poziom 1A], o SGLT-2 jako terapia add-on poprawiają kontrolę glikemii, potencjalne korzyści związane z utratą wagi i niższym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z dodatkową insuliną [klasa A, poziom 1A], o DPP-4 jako terapia add-on poprawiają kontrolę glikemii, potencjalne korzyści związane z utratą wagi i niższym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z dodatkową insuliną [klasa B, poziom 2]; <p>Wytyczne wśród dostępnych schematów stosowanych w cukrzycy typu 2 o działaniu przeciwhiperglykemicznym wymieniają mieszaniny o stałym stosunku insuliny i GLP-1 RA takie jak: insulina degludec + liraglutyd oraz insulina glargine + liksysenatyd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy insulina w postaci bolusa jest dodawana do leków przeciwhiperglykemicznych, analogi szybko działające powinny być rozważone nad krótko działającymi insulinami – większa poprawa kontroli glikemii [klasa B, poziom 2 dla aspart]; • terapię insuliną można rozpocząć stosując podejście stopniowe (zaczynając od 1 wstrzyknięcia przy jednym posiłku i dodatkowo iniekcje w razie potrzeby w porach posiłków) w celu osiągnięcia podobnej redukcji HbA1c z mniejszym ryzykiem hipoglikemii w porównaniu z insuliną podawaną przy każdym posiłku [klasa B, poziom 2]. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1A – przegląd systematyczny lub metaanaliza z wysokiej jakości badaniami RCT 1B – RCT lub przeglądy systematyczne lub badania kohortowe z niepodważalnymi wynikami 2 – RCT lub przegląd systematyczny 3 – nie randomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe, przeglądy systematyczne lub metaanalizy badań III 4 – inne</p> <p><u>Klasa dowodów:</u></p> <p>A – najlepsze dowody na poziomie 1 B – najlepsze dowody na poziomie 2 C – najlepsze dowody na poziomie 3 D – najlepsze dowody na poziomie 4 lub konsensus</p>
<p>ADA/EASD 2019</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Konsensus The American Diabetes Association (ADA) oraz The European Association for the Study of Diabetes (EASD) przedstawiający rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku hiperglykemii w cukrzycy typu 2 (aktualizacja wytycznych z 2018 roku)</u></p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do wykorzystania skojarzenia insuliny i GLP-1 RA u dorosłych z cukrzycą typu 2, stanowią uaktualnienie wytycznych z ADA/EASD z 2018 r., które odnoszą się do zastosowania jedynie GLP-1RA nie wspominając o insulinie.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 z grup wysokiego ryzyka leczenie GLP-1 RA lub inhibitorami SGLT-2 w celu redukcji MACE, hHF, ilości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i progresji PChN – należy rozważać niezależnie od wyjściowej wartości HbA1c lub zindywidualizowanej docelowej wartości HbA1c.</p> <p>Agoniści receptora GLP-1 rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (np. po przebytych zawale mięśnia sercowego, udarze niedokrwiennym, niestabilną dławicą piersiową ze zmianami w EKG, niedokrwieniem mięśnia sercowego w obrazowaniu lub teście wysiłkowym lub rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych) gdzie MACE stanowi największe zagrożenie, poziom dowodów na korzyść MACE jest największy w przypadku GLP-1 RA, • w celu zmniejszenia ryzyka MACE, zastosowanie GLP-1 RA można również rozważyć u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez stabilnej choroby sercowo-naczyniowej z czynnikami wysokiego ryzyka, w szczególności u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych ze zwężeniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych >50%, przerostem lewej komory, eGFR <60 ml min⁻¹ [1,73 m]⁻² lub albuminurią.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESD/EASD 2019 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje o potencjalnym konflikcie interesów dostępne są na stronie internetowej: www.escardio.org/guidelines</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wsparcie finansowe z ESC i EASD bez zaangażowania branży medycznej</p>	<p><i>Poziom dowodów: brak informacji</i></p> <p><u>Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego, i choroby układu krążenia autorstwa Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESD) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD) 2019</u></p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do wykorzystania skojarzenia insuliny i GLP-1 u dorosłych z cukrzycą typu 2.</p> <p>Wytyczne zawierają zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy w celu redukcji ryzyka zawału mięśnia sercowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi GLP-1 RA (liksysenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd i dulaglutyd) mają neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu HF i mogą być rozważane u pacjentów z cukrzycą i HF [klasa rekomendacji: IIb, poziom rekomendacji: A], • liraglutyd i semaglutyd wiążą się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych, należy rozważyć ich użycie w przypadku leczenia cukrzycy, jeśli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73m² [klasa rekomendacji IIa, poziom rekomendacji B], • liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są rekomendowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami sercowo-naczyniowymi lub bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. [klasa rekomendacji I, poziom rekomendacji A], • liraglutyd jest rekomendowany u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobami sercowo-naczyniowymi lub bardzo dużym/dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu redukcji ryzyka zgonu [klasa rekomendacji I, poziom rekomendacji B]. <p><u>Klasy rekomendacji:</u></p> <p><i>I – Dowód i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, pożyteczna skuteczna – jest zalecana lub jest wskazana</i></p> <p><i>II – Sprzeczne dowody i/lub rozbieżności opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury:</i></p> <p><i>IIa – Ciężar dowodu/opinii przemawia za użytecznością/skutecznością – powinna być rozważona</i></p> <p><i>IIb – Przydatność/skuteczność są w mniejszym stopniu ustalone na podstawie dowodów/opinii – może być rozważona</i></p> <p><i>III – Dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. – nie jest rekomendowana</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>B – Dane pochodzące z jednego randomizowanego badania klinicznego lub dużych nierandomizowanych badań</i></p> <p><i>C – Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</i></p>
<p>ADA/EASD 2018</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Konsensus American Diabetes Association (ADA) i The European Association for the Study of Diabetes (EASD) dotyczący postępowania w kontroli hiperqlikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 z 2018 r.</u></p> <p>GLP-1 RA i inhibitory SGLT-2 w związku z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi są rekomendowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych: niewydolności serca i progresji choroby nerek, u pacjentów ze stabilną chorobą sercowo naczyniową oraz PChN.</p> <p>Na tle dostępnych leków w formie iniekcji s.c., preferowane są GLP-1 RA.</p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i stabilną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym GLP-1 RA i inhibitory SGLT2 są rekomendowane z uwagi na korzyści sercowo-naczyniowe.</p> <p>Najlepsze efekty w kontroli ryzyka sercowo-naczyniowego opisywane są dla liraglutylu, w stopniu korzystnym dla semaglutylu i mniej pewne dla exenatylu. W przypadku liksysenatylu, krótko-działającego agonisty receptor GLP-1 nie zostały one potwierdzone.</p> <p>U pacjentów bez ASCVD nie wykazano innych korzyści poza obniżeniem stężenia glukozy.</p> <p><u>Efekty stosowania GLP-1 RA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krótko-działające (eksenatyd, liksysenatyd): <ul style="list-style-type: none"> ○ w monoterapii brak epizodów hipoglikemii, ○ spadek masy ciała, ○ dobra kontrola w utrzymaniu poposiłkowego stężenia glukozy, ○ poprawa czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; • długodziałające (dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, semaglutyd): <ul style="list-style-type: none"> ○ w monoterapii brak epizodów hipoglikemii, ○ spadek masy ciała, ○ poprawa czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ○ spadek poposiłkowego wzrostu stężenia glukozy, ○ spadek MACE, ○ spadek albuminurii, ○ dawkowanie raz w tygodniu (z wyjątkiem liraglutylu, który podawany jest codziennie), ○ lepszy spadek stężenia glukozy na czczo niż w przypadku krótko-działających.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dulaglutyd i semaglutyd są podawane raz na tydzień, liraglutyd i liksysenatyd raz dziennie, natomiast eksenatyd dwa razy dziennie.</p> <p>Ostatnie badania kliniczne dowodzą korzyści z połączenia insuliny podstawowej i GLP-1 RA dotyczące obniżenia HbA1c, ograniczenia wzrostu masy ciała i hipoglikemii w porównaniu z innymi zintensyfikowanymi schematami insulinoterapii. Większość danych pochodzi z badań, w których GLP-1 RA jest dodawany do terapii insuliną. Istnieją dowody, iż dodanie insuliny do terapii GLP-1 RA może również skutecznie obniżyć stężenie HbA1c. Mieszanina FRC insuliny i GLP-1 RA zmniejsza liczbę iniekcji w porównaniu z podawaniem tych preparatów oddzielnie.</p> <p>Efekty połączenia GLP-1 RA z analogami insuliny podstawowej (liraglutyd/degludec; liksysenatyd/glargine, skuteczność: bardzo wysoka):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalety stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ większa skuteczność w kontroli glikemii, ○ redukcja działań niepożądanych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipoglikemia), • wady stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ mniejsza utrata masy ciała niż GLP-1 RA w monoterapii ○ bardzo wysoki koszt leczenia. <p><u>Schemat intensyfikacji terapii iniekcyjnej po niepowodzeniu terapii podwójnej/potrójnej:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. jeśli HbA1c: <ol style="list-style-type: none"> a. powyżej celu terapeutycznego – GLP-1 RA przed leczeniem insuliną, b. > 86 mmol/mol (10%) i/lub >23 mmol/mol (2%) powyżej celu terapeutycznego – skojarzenie GLP-1 RA + insulina podstawowa, c. >97 mmol/mol (11%) lub w przypadku objawów wzmoczonego katabolizmu (utrata wagi, poliuria, polidypsja) – terapia insuliną, 2. jeśli HbA1c w dalszym ciągu utrzymuje się powyżej celu terapeutycznego, należy rozważyć dodanie insuliny podstawowej, 3. w sytuacji dalszego braku kontroli glikemii – dodanie insuliny doposiłkowej (jedna dawka do dużego posiłku), 4. w kolejnym etapie stopniowo dodatkowe iniekcje doposiłkowych dawek insuliny (np. 2, a później 3 dodatkowe), 5. końcową strategią leczenia jest przejście na pełny schemat insulina bazalna – bolus (bazalna insulina + insulina poposiłkowa do każdego posiłku). <p>U pacjentów leczonych schematem GLP-1 RA + insulina podstawowa, należy rozważyć FRC dla GLP-1 RA+ insulina (iDegLira lub IGlarLixi), mając na uwadze maksymalną dawkę insuliny w FRS, a w kolejnym etapie dodanie insuliny doposiłkowej (jedna dawka do dużego posiłku).</p> <p><i>Poziom dowodów: brak informacji</i></p>
<p>SIGN 2018 (odwołanie do zarządzenia SIGN 154 z 2017 r.) (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszystkie złożone deklaracje dostępne są na stronie www.sign.ac.uk</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie farmakologiczne w kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 – wytyczne kliniczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2018 r.</u></p> <p>Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2018 r. odwołują się do zarządzenia SIGN 154 z 2017 r. dotyczącego kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Wytyczne uwzględniają stosowanie połączenia liksysenatydu z insuliną glargine U100 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Autorzy wytycznych wspominają o 5 agonistach receptora GLP-1 dostępnych w preparatach do wstrzykiwań: albiglutyd (1x/tydz., wycofany w lipcu 2018 r.), dulaglutyd (1x/tydz.), eksenatyd (2x/d lub 1x/tydz.), liraglutyd (1x/d) i liksysenatyd (1x/d).</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazano, że po dodaniu liksysenatydu do insuliny glargine U100 następuje poprawa ogólnej i poposiłkowej hiperglikemii [poziom rekomendacji: 1**]. • U pacjentów leczonych dotychczas doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po dodaniu liksysenatydu obserwuje się redukcję HbA1c [poziom rekomendacji: 1**]. • W przypadku stosowania liksysenatydu najistotniejszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe [poziom rekomendacji 1**]. <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>1**– Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>1+– Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku stronniczości</p> <p>1 – Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>2**– Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych</p> <p>Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomyłek lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</p> <p>2+ – Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomyłek lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2 – <i>Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o wysokim ryzyku pomyłek lub stronniczości oraz znaczącym ryzyku, że związek nie jest przyczynowy</i></p> <p>3 – <i>Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</i></p> <p>4 – <i>Opinia eksperta</i></p>
<p>IDF 2017 (międzynarodowe)</p> <p><i>Konflikt interesów: Przedstawiono informacje</i></p> <p><i>Źródło finansowania: IDF</i></p>	<p><u>Zalecenia praktyki klinicznej International Diabetes Federation dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2 w ramach podstawowej opieki zdrowotnej 2017 r.</u></p> <p>Metformina jest pierwszym wyborem w początkowej monoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2. W przypadku jej nietolerancji, mogą być stosowane inne GLD: preferowane SU (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu, ponieważ ich stosowanie związane jest z największym ryzykiem hipoglikemii), inhibitory alfa-glukozydazy (AGI) lub inhibitor DPP-4. GLP-1 RA lub inhibitory SGLT-2 powinny być rozważone w pierwszej kolejności gdy głównym problemem jest nadwaga.</p> <p>Wstępna terapia skojarzona obejmuje połączenie metforminy i innego GLD. Gdy wyjściowa wartość HbA1c przekracza o 1-2% docelową wartość, preferowane jest skojarzenie metforminy z SU (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT-2.</p> <p>Wstępna terapia insulinowa</p> <ul style="list-style-type: none"> insulina samodzielnie lub w połączeniu z innymi GLD, u osób z niestabilną cukrzycą typu 2, z objawami i oznakami ostrej dekomensacji (odwodnienie, ostra utrata wagi, ostra choroba, bardzo wysoki poziom glukozy i obecność ciał ketonowych), preferowana powinna być insulina bazowa (leczenie może być tymczasowe), edukacja pacjenta w zakresie: samokontroli, rozpoznawania i leczenia hipoglikemii. <p>Terapia dwulekowa</p> <ul style="list-style-type: none"> włączenie drugiego GLD, jeśli monoterapia metforminą (lub innym lekiem) nie jest wystarczająco skuteczna (problem z osiągnięciem docelowego poziomu HbA1c lub późniejsze niepowodzenie terapii), najlepszym wyborem jest skojarzenie z SU (z wyjątkiem glibenklamidu/gliburydu), inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGL-2. Może być również stosowany AGI. GLP-1 RA, jeśli priorytetem jest utrata masy ciała, a lek nie jest drogi. <p>Terapia trójlekowa</p> <ul style="list-style-type: none"> trzeci GLD, jeśli kombinacja GLD z metforminą (terapia dwulekowa) nie jest wystarczająco skuteczna, aby osiągnąć lub utrzymać docelowy poziom HbA1c, najczęstszym wyborem jest dodanie do dwóch doustnych GLD insuliny podstawowej. GLP-1 RA może być rozważony, jeśli stwierdzono niewystarczającą utratę masy ciała, potrójna terapia z trzema doustnymi GLD może być skuteczna przed rozpoczęciem leczenia insuliną. <p>Ostatnimi czasy zastosowanie kliniczne znalazły mieszaniny o ustalonym stosunku insuliny długodziałającej i agonisty receptora GLP-1. Mimo że GLP-1 RA nie zawsze osiągają najwyższą skuteczną dawkę, w sytuacji gdy insulina długodziałająca jest podawana stopniowo, aby osiągnąć cel terapeutyczny stężenia glukozy na czczo, bez ryzyka hipoglikemii, ww. mieszanina zapobiega przybieraniu masy ciała w porównaniu do monoterapii insuliną.</p> <p><i>Poziom dowodów: brak informacji</i></p>

Skróty: AACE – American Association of Clinical Endocrinologists, ACE – American Endocrinology Associates, ADA – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. The American Diabetes Association), AGI – inhibitory alfa-glukozydazy jelitowej, ASCVD – choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycy, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index), CDA – Canadian Diabetes Association, DPP-4 – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4, EASD – The European Foundation for the Study of Diabetes, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate), ESC – European Society of Cardiology, FRC – mieszanina o ustalonym stosunku (ang. two fixed-ratio combination), GLD – doustne leki obniżające glikemię, GLP 1 RA – agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1, HbA1c – hemoglobina glikowana, HF – niewydolność serca (ang. heart failure), HFrEF – niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową hHF – hospitalizacje z powodu niewydolności serca (ang. hospitalizations for heart failure), iDegLira – terapia skojarzona: insulina degludec plus liraglutyd, IDF – Międzynarodowa Federacja Cukrzycowa (ang. International Diabetes Federation), iGlarLixi – terapia skojarzona: insulina glargine plus liksysenatyd, KDIGO – Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, MACE – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NPH – średnio długodziałające insuliny izofanowe (ang. neutral protamin Hagedorn), OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe, PChN – przewlekła choroba nerek, PSM – pochodne sulfonilomocznika, PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial), SGLT – inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2, SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SU – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony, pochodne tiazolidynedionu, gliatony.

Według amerykańskich wytycznych ADA 2022 u pacjentów w pierwszej terapii iniekcyjnej, np. insuliną bazową lub agonistą receptora GLP-1, możliwa jest intensyfikacja leczenia przez zastosowanie preparatów złożonych o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (insulina glargine plus liksysenatyd (iGlarLixi) i insulina degludec plus liraglutyd (IDegLira)), co zwiększa skuteczność i trwałość efektu leczenia. Ponadto według AACE/ACE 2020 pacjenci, u których leczenie schematem opartym na insulinie podstawowej nie prowadzi do osiągnięcia kontroli glikemii, mogą odczuwać korzyści z dodania GLP-1 RA, inhibitora SGLT-2 lub inhibitora DPP-4 (jeśli do tej pory nie były stosowane). Skojarzenie insuliny bazalnej z GLP-1 RA w postaci iniekcji może być bardziej skuteczne niż stosowanie związków doustnych. Dostępna jest mieszanina o ustalonym stosunku (FRC)

insuliny bazowej i GLP-1 RA. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawka insuliny podstawowej może wymagać redukcji w celu uniknięcia hipoglikemii.

Według kanadyjskiego towarzystwa CDA 2020 u osób otrzymujących insulinę, u których nie osiągnięto docelowych wartości glikemii, należy dostosować dawki i/lub dodatkowo zastosować lek przeciwhiperglikemiczny. GLP-1 RA powinny być rozważane jako terapia add-on, przed rozpoczęciem podawania insuliny lub przed intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy glikemii, przynosząc potencjalne korzyści w zakresie utraty wagi i niższego ryzyka hipoglikemii w porównaniu do pojedynczego lub mnogiego wstrzyknięcia insuliny. Wytyczne wśród dostępnych leków przeciwhiperglikemicznych stosowanych w cukrzycy typu 2 wymieniają mieszaniny o stałym stosunku insuliny i GLP-1 RA (insulina deglutec + liraglutyd, insulina glargine + liksysenatyd).

Powyższe rekomendacje są spójne z założeniami międzynarodowego panelu ekspertów z 2022 r. W sytuacji, gdy doustne leki hipoglikemizujące, GLP-1 lub insulina podstawowa w monoterapii nie umożliwiają odpowiedniej kontroli glikemii, powinny być stosowane GLP-1 RA i insulina podstawowa w mieszaninie o stałym stosunku. Połączone schematy GLP-1 RA i insuliny są obecnie dostępne w postaci pojedynczych iniekcji.

Ponadto szkockie wytyczne z 2018 roku odwołują się do zarządzenia z 2017 r. w którym SIGN z uwagi na udowodnioną poprawę ogólnej i poposiłkowej hiperglikemii, zaleca stosowanie połączenia liksysenatydu z insuliną glargine U100 w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Konsensus American Diabetes Association (ADA) i The European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2019 r. nie omawia wykorzystania skojarzenia insuliny i GLP-1 RA u dorosłych z cukrzycą typu 2 i stanowi uaktualnienie wytycznych z ADA/EASD z 2018 r., które rozważają schemat: BI+GLP-1. W dokumencie z 2018 r. autorzy rekomendują połączenie GLP-1 RA z analogami insuliny podstawowej (liraglutyd/degludec; liksysenatyd/glargine) jako terapii o bardzo wysokiej skuteczności. Zastosowanie takiego schematu zwiększa bowiem skuteczność w kontroli glikemii i redukuje liczbę działań niepożądanych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipoglikemia) w porównaniu do insuliny ludzkiej (izofanowej), jednocześnie generując bardzo wysokie koszty leczenia i mniejszą utratę masy ciała niż w monoterapii.

Międzynarodowe zalecenia International Diabetes Federation z 2017 r. omawiają zastosowanie kliniczne mieszanin o ustalonym stosunku insuliny długodziałającej i agonisty receptora GLP-1, zaznaczając, że GLP-1 RA nie zawsze osiągają najwyższą skuteczną dawkę, w sytuacji gdy insulina długodziałająca jest podawana stopniowo, aby osiągnąć cel terapeutyczny stężenia glukozy na czczo, bez ryzyka hipoglikemii. Wyżej wymieniona mieszanina zapobiega przybieraniu masy ciała w porównaniu do monoterapii insuliną.

W dokumencie NICE 2015 (aktualizacja rekomendacji w 2022 r.) autorzy rozważają oferowanie pacjentom terapii skojarzonej z użyciem GLP-1 RA i insuliny pod warunkiem objęcia opieką specjalistyczną i stałym wsparciem ze strony multidyscyplinarnego zespołu konsultantów. Europejskie wytyczne ESD/EASD z 2019 r. nie odnoszą się do stosowania preparatów złożonych zawierających insulinę bazową i GLP-1 RA.

Autorzy wszystkich wytycznych podkreślają, że leczenie powinno być zindywidualizowane na potrzeby konkretnego pacjenta. Cukrzyca typu 2 ma charakter postępujący i wymaga intensyfikacji terapii na różnych jej etapach.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię dwóch ekspertów klinicznych, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie		Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
Leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%	Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> - Dołączenie preparatu szybko działającego insuliny do głównego posiłku tzw. model baza plus z opcją preparatu szybko działającego do wszystkich posiłków tzw. model baza-bolus, - Zastąpienie insuliny bazowej preparatem złożonym (Mieszanka insuliny), - Dołączenie analogu GLP-1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Agoniści receptora dla GLP-1 (forma iniekcyjna lub doustna), - Insulina do posiłku (model baza plus – dołączenie krótko działającej insuliny ludzkiej lub szybko działającego analogu, w tym 1 x dziennie insulina dwuanalogowa), - 2 x dziennie gotowa mieszanka insuliny ludzkiej/analogowej lub dwuanalogowa, - Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii		<p>Aby odpowiedzieć na to pytanie należy spojrzeć na uczestników badań, w których wykazano korzyści z terapii tj. chorzy na cukrzycę typu 2, z otyłością, leczeni nieskutecznie insuliną bazową w monoterapii lub w skojarzeniu z 1- lub 2- -lekami przeciwhiperglykemicznymi</p> <p>Zastosowanie terapii iniekcyjnej opartej o agonistę receptora dla GLP-1 u chorych na cukrzycę przy większej skuteczności leczenia przeciwhiperglykemicznego, związane jest z mniejszym ryzykiem hipoglikemii i niepożądanego u chorych na cukrzycę typu 2 przyboru masy ciała.</p> <p>Podanie insuliny bazowej i agonisty receptora dla GLP-1 w jednej iniekcji zwiększa szansę na realizację zaleceń u pacjentów mających problem z ich przestrzeganiem i odmawiającej zwiększenia ilości iniekcji.</p>	<p>W badaniach III fazy, Suliqua skutkowała znamiennej większą redukcją hemoglobiny glikowanej (HbA1c), większym odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c, mniejszą zmiennością glikemii w porównaniu z samą insuliną glargine lub samym liksyssenatydem i była związana z korzystniejszym wpływem na masę ciała i ryzyko hipoglikemii w porównaniu z insuliną glargine, a także mniejszą częstością działań niepożądanych w porównaniu z liksyssenatydem. Efekty te były niezależne od wieku, czasu trwania cukrzycy i wyjściowego odsetka HbA1c.</p> <p>Ekstrapolując wyniki innych badań z agonistami receptora GLP-1 wydaje się, że największą korzyść mogą osiągnąć osoby z nadwagą i otyłością, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (obecność licznych czynników ryzyka lub jawna choroba CVD – pomimo że badanie ELIXA z użyciem liksyssenatydnu nie wykazało dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych [5]) i wysokim ryzykiem hipoglikemii.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii		<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 niewymagający dołączenia insuliny, dobrze wyrównani glikemicznie (osiągający docelowe wartości glikemii) na terapii zgodnej z Zaleceniami Towarzystw Naukowych, które bazują na wynikach badań RCT.</p>	<p>W każdym z badań z agonistami receptora GLP-1 obserwowano kilkuprocentową grupę pacjentów, u których nie stwierdzano korzyści z terapii ani w zakresie HbA1c, ani masy ciała (tzw. „non-responders”). Są też pacjenci, u których leki z tej grupy wywołują na tyle nasilone działania niepożądane, że niemożliwa jest kontynuacja terapii (sam miałem takie osoby w badaniach III i IV fazy z agonistami receptora GLP-1).</p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane		<p>W związku z ograniczeniami refundacyjnymi nieznanymi tych kryteriów przez lekarzy, może być powodem niezamierzonego błędu wypisania leku, jako refundowanego, osobie poza wskazaniami do refundacji.</p>	<p>W oparciu o doświadczenia z refundacją agonistów receptora GLP-1, którzy mają określone kryteria refundacyjne (na marginesie zbyt restrykcyjne, szczególnie BMI – w badaniach CVOT progiem było BMI ≥ 30 kg/m², ale także</p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
z refundacją leku Suliqua w omawianym wskazaniu		<i>HbA1c ≥8% – ja osobiście intensyfikuję terapię wcześniej), nie oczekuję istotnych nadużyć, czy też niewłaściwego stosowania leku.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Problem ze skierowaniem chorego na cukrzycę typu 2 na konsultację do specjalisty diabetologa i powiązana z tym inercja terapeutyczna.</i>	<i>Problemem może być zarejestrowane, ściśle określone w ChPL wskazanie do stosowania leku Suliqua. W sposób naturalny wydaje się, że ten preparat ma dużo większy potencjał terapeutyczny niż zarejestrowane wskazanie, ale automatycznie lek będzie stosowany „off-label” (choć w zgodzie ze wskazaniami refundacyjnymi i – tak naprawdę – również klinicznymi).</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<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. – Dane z publikacji Lee DSU & Lee H. <i>Diabetology & Metabolic Syndrom</i> 2022;14:12 wskazują, że po roku terapii około 50% chorych na cukrzycę typu 2 nie stosuje leczenia przeciwhiperlikemicznego zgodnie z zaleceniami lekarza. Ponadto, istnieją dowody wskazujące, że ciągi technologiczne łączące leki, upraszczające terapię zwiększają szansę na realizację zaleceń lekarskich. 	<p><i>Każdy sposób intensyfikacji insulinoaterapii – przejście z modelu 1 iniekcji insuliny bazowej do modelu baza + (dodanie iniekcji krótko działającej insuliny ludzkiej, szybko działającego analogu lub 1 iniekcji insuliny dwuanalogowej Ryzodeg przed głównym posiłkiem), dwóch (lub trzech) wstrzyknięć mieszanki insulinowej lub analogowej, czy też przejście na model wielokrotnych iniekcji, wiąże się z ryzykiem niekorzystnych efektów w zakresie masy ciała i częstości hipoglikemii, co istotnie wpływa nie tylko na jakość życia, ale też wiąże się z ryzykiem niekorzystnych zdarzeń związanych z niedocukrzeniem (upadki, wypadki, incydenty sercowo-naczyniowe). Te korzyści w stosunku do intensyfikacji insulinoaterapii były obserwowane zarówno w prospektywnych, randomizowanych badaniach, jak też w badaniach obserwacyjnych typu „real-world study” [6-14].</i></p> <p><i>W związku z powyższym Suliqua wydaje się być korzystniejszą alternatywą u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą przy stosowaniu leków (leku) doustnych w stosunku do intensyfikacji insulinoaterapii, zwłaszcza że utrzymany jest prosty schemat terapeutyczny (jedna iniekcja) oferująca korzyści w zakresie kontroli glikemii i redukcję masy ciała bez ryzyka hipoglikemii, czy też przyrostu masy ciała obserwowanych przy intensyfikacji insulinoaterapii [15-17].</i></p>
Inne uwagi	<i>Zastosowanie w jednej iniekcji agonisty receptora dla GLP-1 z analogiem długodziałającym insuliny jest równie skuteczne jak intensyfikacja insulinoaterapii u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną bazową, polegająca na dołączeniu składowej szybko działającej, przy równocześnie większym bezpieczeństwie (mniejsze ryzyko hipoglikemii) oraz mniejszym przyroście masy ciała. To istotne, gdyż minimalizowane są niepożądane działania insulinoaterapii, jakimi są hipoglikemie i przyrost masy ciała. W alternatywnym do ocenianej technologii medycznej (zastosowanie w terapii preparatu Suliqua) rozwiązaniu terapeutycznym, przy konieczności intensyfikacji leczenia insuliną z modelu insulina bazowa + co najmniej jeden lek przeciwhiperlikemiczny doustny do modelu bardziej złożonej insulinoaterapii dodatkowe koszty generuje monitorowanie glikemii. Wg Zaleceń PTD wielokrotne wstrzyknięcia insuliny wymagają co najmniej 4 pomiarów glikemii dziennie.</i>	<p><i>Pozwolę sobie zakończyć moją opinię głównymi punktami z ostatniej z cytowanych przeze mnie prac, będącej stanowiskiem eksperckim (w tym gronie jest także nasz rodak, prof. Maciej T. Małecki) [17]:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Większość osób z cukrzycą typu 2 (T2D) będzie wymagało intensyfikacji leczenia, co często skutkuje bardziej złożonym schematem terapeutycznym, który może mieć negatywny wpływ zarówno na jakość życia (QoL), jak i na przestrzeganie zaleceń.</i> – <i>Uproszczenie modelu terapii T2D, gdy nie niesie to uszczerbku dla skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, daje możliwość złagodzenia przebiegu choroby, jak i obciążenia związanego z leczeniem, ale nie zawsze jest wdrażane w praktyce klinicznej.</i> – <i>Obecne wytyczne dotyczące terapii kładą większy nacisk na jej intensyfikację niż na uproszczenie, koncentrują się głównie na osobach starszych i brakuje jasnych wskazówek i przykładów, jak można uprościć leczenie.</i> – <i>Prostota terapii powinna obejmować szeroki krąg osób, a nie tylko osoby starsze lub słabe („frail”).</i> – <i>Tam, gdzie to możliwe, należy rozważyć uproszczenie terapii i regularnie je oceniać u każdej osoby z T2D otrzymującej złożony schemat</i>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski, prof. UR Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
		<p><i>insulinoterapii w celu poprawy wyników klinicznych, takich jak ryzyko hipoglikemii i QoL.</i></p> <p><i>Podsumowując, wydaje się, że zastosowanie preparatu Suliqua w grupie pacjentów jakich dotyczy niniejszy wniosek refundacyjny jest uzasadnione i celowe (pomimo braku dodatkowej korzyści w zakresie incydentów sercowo-naczyniowych, co było obserwowane w przypadku sema- i dulaglutynu). Zastosowanie tego leku prowadzi też zazwyczaj do redukcji dawki insuliny bazowej (będącej składową leku). Co więcej, pomimo że autorzy wniosku nie ujeli tego w swojej aplikacji, celowym wydaje się także stosowanie tego typu preparatów nie tylko do intensyfikacji terapii, ale też do de-intensyfikacji insulinoterapii, zwłaszcza u osób, które z różnych względów mają problem ze stosowaniem się do złożonych schematów insulinoterapii, czy też doświadczają jej negatywnych skutków w postaci epizodów hipoglikemii, czy przyrostu masy ciała.</i></p>

- 1) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844.
- 2) 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.
- 3) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
- 4) Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
- 5) Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257.
- 6) Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1972-1980.
- 7) Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2026-2035.
- 8) Skolnik N, Dupree RS, Johnson EL. iGlarLixi, a titratable once-daily fixed-ratio combination of basal insulin and lixisenatide for intensifying type 2 diabetes management for patients inadequately controlled on basal insulin with or without oral agents. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(12):2187-2194.
- 9) Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2361-2370.
- 10) Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S. Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(1):107-115.
- 11) Home P, Blonde L, Kalra S, et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2179-2188.
- 12) Gomez-Peralta F, Al-Ozairi E, Jude EB, Li X, Rosenstock J. Titratable fixed-ratio combination of basal insulin plus a glucagon-like peptide-1 receptor agonist: A novel, simplified alternative to premix insulin for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1445-1452.
- 13) Home PD, Mehta R, Hafidh KAS, et al. Efficacy and safety of iGlarLixi versus IDegAsp: Results of a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(12):2660-2669.
- 14) Bala C, Cerghizan A, Mihai BM, Moise M, Guja C. Real-world evidence on the use of a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) in people with suboptimally controlled type 2 diabetes in Romania: a prospective cohort study (STAR.Ro). *BMJ Open.* 2022;12(5):e060852.
- 15) Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(1):e3082.
- 16) Giorgino F, Caruso I, Napoli R. Titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide: A simplified approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108478.
- 17) Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin

3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

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

Tabela 12. Opinia Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków

Pytanie	Anna Śliwińska Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Suliqua (insulina glargine/liksyzenatyd) w omawianym wskazaniu	<i>Nie widzę możliwości nadużyć czy niewłaściwego zastosowania. Suliqua jest połączeniem insuliny i GLP-1, dlatego będzie stosowana tylko w leczeniu cukrzycy – wyklucza się zastosowanie leku np. w otyłości, w której stosowane są analogi GLP-1. To, że lek jest połączony z insuliną wyklucza zastosowanie wskazań poza refundacją.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Lek Suliqua jako połączenie insuliny i GLP-1 z punktu widzenia pacjenta będzie dużym uproszczeniem terapii. Starsi pacjenci, pacjenci, którzy przyjmują wiele leków czy też pacjenci wymagający opieki osób trzecich są grupami o specyficznej charakterystyce i szczególnie mogą skorzystać na tej terapii. Ważnym aspektem jest to, że omawiana terapia zmniejsza liczbę wkluczeń dziennie w porównaniu do innych dostępnych terapii. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, lek Suliqua podaje się tylko raz dziennie w ciągu godziny poprzedzającej posiłek – co przełoży się na poprawę jakości życia pacjenta i na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarza. Dzięki temu, pacjent prawdopodobnie mniej razy dziennie będzie musiał również mierzyć cukier.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Według mojej wiedzy, nie ma populacji, która by nie skorzystała ze stosowania ocenianej technologii.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę problemów w związku ze stosowaniem terapii lekiem Suliqua. Lek znacznie uprości terapię i zmniejszy dzienną liczbę wkluczeń. Suliqua jest lekiem wstrzykiwanym, co dla niektórych może stanowić barierę. Niemniej w opisanym wskazaniu widać, że lek ma być stosowany po insulinie, więc ta grupa pacjentów już jest przyzwyczajona do przyjmowania leków wstrzykiwanych.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Według mnie są dwa największe problemy związane z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia dla pacjentów z cukrzycą: a) Wiele wkluczeń dziennie i wiele pomiarów cukru dziennie – ryzyko, że pacjent nie zastosuje się w pełni do zaleceń lekarza (np. sam zmniejszy czy pominie dawkę) b) Działania niepożądane leków, szczególnie ryzyko hipoglikemii i przyrost masy ciała.</i>
Inne uwagi	<i>Uważam, że połączenie insuliny z analogiem GLP-1 w jednej terapii stanowi połączenie najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych leków obecnie dedykowanych pacjentom z cukrzycą typu 2. Połączenie tych dwóch leków w jednej terapii, a do tego wstrzykiwanie raz dziennie jest doskonałą alternatywą dla pacjentów. Odnosząc się do majowego wywiadu Wiceministra Zdrowia*, popieram również pomysł, aby leki złożone znalazły się w oddzielnej grupie refundacyjnej. Jeśli pacjent przyjmuje jeden lek zamiast dwóch, to ewidentnie poprawia to przestrzeganie zaleceń lekarskich.</i>

* <https://www.rynekzdrowia.pl/farmacja/maciej-mi-kowski-polski-system-jest-ukszaltowany-na-dobre-negocjacje-dlatego-mamy-nizsze-ceny-lekow.232107.6.html>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2022 r. poz. 64), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu cukrzyca są następujące substancje czynne:

- 14.1. Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich:
 - Insulinum aspartum,
 - Insulinum glulisinum,
 - Insulinum humanum,
 - Insulinum lisprum,
- 14.3. Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin³
 - 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 sulfonylmocznika:
 - Gliclazidum,
 - Glimepiridum,
 - Glipizidum.
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza,
- 85.0. Hormony trzustki – glucagoni hydrochloridum,
- 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny⁴:
 - Canagliflozinum
 - Dapagliflozinum
 - Empagliflozinum
- 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1⁵:
 - Dulaglutidum
 - Semaglutidum

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

³ Wskazanie: Cukrzyca typu I u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO); Cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży. Cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)

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 $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

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 $\geq 8\%$, **z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m²** oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu

Tabela 13. Wybrane produkty lecznicze refundowane w leczeniu cukrzycy

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny (Insulinum glarginum)									
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulinum glarginum	10 wkł.po 3 ml	5909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	91,78
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glarginum	5 wkładów po 3 ml	5909990895717	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glarginum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	Insulinum glarginum	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	207,20
252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1*									
Trulicity, roztw. do wstrz., 0,75 mg	Dulaglutidum	2 wstrz.po 0,5 ml	05909991219130	169,02	177,47	194,18	178,86	30%	68,98
Trulicity, roztw. do wstrz., 1,5 mg	Dulaglutidum	2 wstrz.po 0,5 ml	05909991219161	169,02	177,47	194,18	178,86	30%	68,98
Trulicity, roztw. do wstrz., 3 mg	Dulaglutidum	2 wstrz.po 0,5 ml	08594012697638	169,02	177,47	194,18	178,86	30%	68,98
Trulicity, roztw. do wstrz., 4,5 mg	Dulaglutidum	2 wstrz.po 0,5 ml	08594012697645	169,02	177,47	194,18	178,86	30%	68,98
Ozempic, roztw. do wstrz., 0,25 mg	Semaglutidum	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	05909991389901	320,76	336,80	357,72	357,72	30%	107,32
Ozempic, roztw. do wstrz., 0,5 mg	Semaglutidum	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	05909991389918	320,76	336,80	357,72	357,72	30%	107,32
Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg	Semaglutidum	1 wstrz.po 3 ml + 4 igły	05909991389956	320,76	336,80	357,72	357,72	30%	107,32

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

* należący do GLP-1 liksyzenatyd, nie jest refundowany, a jego orientacyjna cena wynosi 513,99 zł za opakowanie leku Lyxumia roztwór do wstrzykiwań; 20 µg/0,2 ml (100 µg/ml); 2 wstrzykiwacze 3 ml [2 × 14 dawek 0,2 m] (dane ze strony Medycyna Praktyczna, mp.pl).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Suliqua we wnioskowanym wskazaniu wskazał następujące schematy terapeutyczne:

- długodziałający analog insuliny (LAA) ± doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD);
- insulina bazalna (BI) + bolus 1–3 razy / dobę ± OAD;
- mieszanka insulinowa (MIX) ± OAD;
- mieszanka insuliny degludec i aspart (IDegAsp) ± OAD.

Poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
LAA ± OAD; BI + bolus 1–3 razy / dobę ± OAD; MIX ± OAD; IDegAsp ± OAD.	<p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p><i>W przypadku niepowodzenia terapii z zastosowaniem BI (NPH lub LAA) pacjenci w Polsce mają możliwość leczenia jednym z kilku schematów terapeutycznych, zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, które są aktualnie finansowane ze środków publicznych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LAA ± OAD – w przypadku pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, • BI + bolus 1–3 x/d ± OAD, • MIX ± OAD: <p><i>- mieszkankami dwufazowymi (ludzkimi lub analogowymi),</i></p> <p><i>- mieszkanką insuliny degludec i insuliny aspart (IDegAsp) – w przypadku pacjentów leczonych wcześniej insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.</i></p> <p><i>Wszystkie wymienione powyżej schematy stanowią potencjalne komparatory w analizach HTA, gdyż terapia T2DM polega na intensyfikacji leczenia. W przypadku pacjentów realizujących schemat z NPH istnieje możliwość intensyfikacji poprzez zmianę preparatu z NPH na LAA, stąd schemat LAA + OAD należy traktować jako komparator. W pozostałych przypadkach intensyfikacja leczenia polega na zastąpieniu modelu prostego – modelem złożonym insulinoterapii. W warunkach polskich najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej schematem insulinowym jest schemat z wykorzystaniem MIX. Zatem schemat terapeutyczny MIX ± OAD będzie stanowił główny komparator w przedmiotowej analizie HTA.</i></p> <p><i>Produkt IDegAsp klasyfikowany jest do grupy mieszanek insulinowych. Jednakże istotnie różni się składem w stosunku do pozostałych rodzajów mieszanek. IDegAsp w swoim składzie zawiera dwie różne insuliny – komponent ultra-długodziałający (IDeg), jak i komponent szybko działający (IAsp). W analizie klinicznej przeprowadzonej na potrzeby oceny zasadności finansowania IDegAsp ze środków publicznych w Polsce wykazano ponadto, że produkt ten w stosunku do alternatywnego schematu MIX (BIAsp) charakteryzuje mniejsze ryzyko hipoglikemii, w tym hipoglikemii ciężkiej i nocnej, przy porównywalnej skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii. Ponadto w Polsce produkt ten objęty jest finansowaniem ze środków publicznych w ramach innej niż pozostałe MIX grupy limitowej [33]. Ze względu na wspomniane różnice, zasadnym jest uwzględnienie produktu IDegAsp jako odrębny komparator w stosunku do pozostałych MIX.</i></p> <p><i>Ponadto, u części pacjentów insulinoterapia złożona może być wdrażana poprzez, zazwyczaj stopniowe, dodawanie kolejnych iniekcji insuliny posiłkowej, dlatego komparatorem będą również schematy złożone z BI oraz od 1 do 3 iniekcji insuliny posiłkowej, przy czym należy mieć na uwadze, że 3 iniekcje insuliny w praktyce rzadko są wdrażane bezpośrednio po schemacie BI + OAD, a zatem schemat BI + bolus 3 x / d rzadko będzie zastępowany przez IGlarLixi.</i></p> <p><i>Leki z grupy GLP-1 stosowane w schemacie GLP-1 + BI + OAD nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii medycznej w przedmiotowych analizach HTA. Aktualnie w Polsce agoniści GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd) są finansowane ze środków publicznych wyłącznie u pacjentów przed włączeniem insuliny, stosujących co najmniej dwa OAD od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc w populacji rozbieżnej z wnioskowaną populacją docelową dla IGlarLixi.</i></p>	Komentarz/ uwagi pod tabelą

Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Biorąc pod uwagę powyższe i aktualny stan finansowania leków przeciwcukrzycowych w Polsce, dobór komparatorów w analizie wnioskodawcy należy uznać za prawidłowy. Wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie dla nieuwzględnienia wśród komparatorów leków z grupy GLP-1 stosowanych w połączeniu z OAD i insuliną:

(...) Aktualnie w Polsce agoniści GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd) są finansowani ze środków publicznych wyłącznie u pacjentów przed włączeniem insuliny, stosujących co najmniej dwa OAD od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a więc w populacji rozbieżnej z wnioskowaną populacją docelową dla IGlarLixi. W praktyce klinicznej może jednak zdarzyć się sytuacja, że do aktualnej terapii agonistami GLP-1 dodana zostanie insulina bazalna i pacjent będzie leczony schematem GLP-1 + insulina + OAD, przy czym:

1) istnieją wątpliwości czy w takiej sytuacji nadal pacjent posiada prawo do refundowanej terapii GLP-1 (...), ale nawet zakładając, że takie prawo zostaje zachowane to

2) taki pacjent nie będzie spełniał proponowanych kryteriów refundacyjnych dla IGlarLixi, gdyż nie zostanie spełnione kryterium dotyczące poprzedniego leczenia insuliną bazalną.

Wobec powyższego IGlarLixi nie będzie stanowić alternatywy terapeutycznej dla aktualnie refundowanej terapii GLP-1. Jediną hipotetyczną sytuacją, w której IGlarLixi może zastąpić terapię GLP-1 + insulina bazalna + OAD, jest zamiana aktualnego schematu na schemat zawierający IGlarLixi, aczkolwiek taka sytuacja w praktyce będzie miała miejsce bardzo rzadko, co więcej nie ma badań klinicznych (RCT) oceniających stosowanie IGlarLixi po wcześniejszej terapii GLP-1 + LAA.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem produktu złożonego z insuliny glargine i liksysenatydu (IGlarLixi, produkt Suliqua) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM), z HbA1c >7%, pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD).

Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS przedstawiono na s. 14 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD z HbA1c >7%.	<ul style="list-style-type: none"> Badania uwzględniające inną populację pacjentów, w tym badania uwzględniające populację mieszaną, np. chorych leczonych uprzednio BI lub MIXa Badania, w których nie podano informacji na temat wcześniejszej terapii T2DM 	Brak uwag
Interwencja	Preparat złożony IGlarLixi w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt Suliqua) w połączeniu z MET lub MET z inhibitorami SGLT2 zgodnie z ChPL.	Badania, w których dopuszczano schemat dawkowania niezgodny z ChPL, w tym badania, w których stosowano wstrzykiwacze o innych proporcjach IGlarLixi niż zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej.	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Długodziałające analogi insuliny (LAA) ± OAD; Schemat składający się z BI oraz insuliny posiłkowej – BI + bolus 1–3 x / dobę ± OAD; Mieszanki insulinowe – dwufazowe mieszanki analogowe, mieszanki insuliny ludzkiej – (MIX) ± OAD; Mieszanka insuliny degludec i insuliny aspart (IDegAsp) ± OAD; 	Inne niż wymienione	Brak uwag
Punkty końcowe	<p>Analiza badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c; zmiana poposiłkowego skoku glikemii (ang. excursion) oznaczanego 2 godziny po posiłku; zmiana 2-godzinnej PPG; zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG); zmiana SMPG; odsetek pacjentów z HbA1c <7%; odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii; odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała; 	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii; odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% zmiana masy ciała; zmiana dawki insuliny; jakość życia <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoglikemia (objawowa, ciężka), AE ogółem, SAE, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, szczególne AE, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka). <p>Porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c, zmiana FPG, odsetek pacjentów z HbA1c <7%, odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%, zmiana dawki insuliny, zmiana masy ciała, jakość życia, profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> hipoglikemie (udokumentowane objawowe, nocne, ciężkie), <p>AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka).</p>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania RCT Badania obserwacyjne (typu RWD) Przeglądy systematyczne 	-	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim Badania, w których okres interwencji wynosił >20 tyg. Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej 	-	Mimo predefiniowanego założenia o włączeniu publikacji, które opublikowane są w postaci pełnego tekstu, w AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań RCT opublikowane w abstraktach konferencyjnych.

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse events), AKL – analiza kliniczna, BI – insulina bazalna (ang. basal insulin), ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, FPG – Stężenie glukozy na czczo (ang. Fasting plasma glucose), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), LAA – długodziałające analogi insuliny (ang. long-acting insulin analogues), MET – metformina, MIX – mieszanki insuliny (ang. Premixed insulin), OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny) (ang. oral antidiabetic agents), PPG – Stężenie glukozy po posiłku (ang. Postprandial plasma glucose), RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial), RWD – Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. Real World Data), SAE – Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse events), SGLT2 – kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose co-transporter-2), SMPG – Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. Sodium-glucose co-transporter-2), T2DM – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

wyszukiwania podano 12.05.2021 r. W trakcie prac dokonywano wyszukiwań aktualizacyjnych – ostatnie zostało przeprowadzone w dniu 28.03.2022 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.06.2022 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie zidentyfikowano dodatkowych badań randomizowanych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji odnaleźli opublikowaną po dacie złożenia wniosku publikację pełnotekstową dotyczącą włączonego do analizy wnioskodawcy badania skuteczności praktycznej Star.ro – Bala 2022 (w analizie wnioskodawcy wyniki badania Star.ro przedstawiono w oparciu o abstrakt konferencyjny Guja 2021). Wyniki pochodzące z publikacji Bala 2022 przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań RCT, w tym 2 publikacje bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii w populacji docelowej:

- LixiLan-L – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi względem IGlar u dorosłych pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2, pomimo rozpoczętej insulinoterapii w połączeniu z maksymalnie 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (tj. metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami, dipeptydylo-peptydazą-4, lub inhibitorami kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych),
- SoliMix – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi względem BIAsp 30 u dorosłych pacjentów z niewyrównaną cukrzycą typu 2, mimo leczenia BI w połączeniu z ≤ 2 OAD

oraz 4 badania, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego względem aktywnych komparatorów:

- badanie Tinahones 2014 – oceniające skuteczność terapii BILis 25/75 względem IGlar + ILis u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo przyjmowania IGlar wraz z MET i/lub pioglitazonem,
- LanScape – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlar QD + insulina glulizynowa QD względem insuliny BIAsp u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii,
- Rosenstock 2008 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BILis 50/50 względem IGlar + ILis u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii, przy równoczesnym przyjmowaniu do trzech OAD,
- BOOST – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IDegAsp względem IGlar u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, pomimo rozpoczętej insulinoterapii, przy równoczesnym przyjmowaniu OAD ≥ 3 mies.

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono:

- 3 badania RWD⁶:

- Kis 2021 – obejmujące skuteczność mieszaniny o stałym stosunku (FRC): insuliny Glargine 100U/ml i liksysenatydu (IGlarLixi) u pacjentów z cukrzycą typu 2,
- ENSURE – obejmujące skuteczność, bezpieczeństwo i zasadność stosowania IGlarLixi w postaci mieszaniny o stałym stosunku (FRC) u pacjentów z cukrzycą typu 2,
- Star.ro – obejmujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IGlarLixi u pacjentów z niekontrolowaną przy pomocy doustnych leków przeciwcukrzycowych \pm insuliny podstawowej, cukrzycą typu 2,

⁶ z uwagi na ograniczoną ilość dowodów naukowych, uwzględniono badania, w których co najmniej 60% chorych było leczonych wcześniej schematem BI + OAD (lub mniej pod warunkiem, przedstawienia wyników w podgrupie odpowiadającej populacji docelowej), z uwagi na małą dostępność badań RWD w postaci pełnych tekstów, do analizy włączono również badania RWD opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych (ENSURE, Star.ro)

- 11 przeglądów systematycznych (CADTH 2019, Goldman 2017, Giosrgino 2020, Home 2020, Huthmacher 2020, Jammah 2021, Liakopoulou 2017, Maiorino 2018, Scott 2017, Home 2021, Trautmann 2018),
- 1 opracowanie PSM (wtórne niesystematyczne) uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie z uwagi na wysoką wartość dowodową, pomimo niespełnienia kryteriów włączenia (Tabak 2020) – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu ze schematem BI + bolus ± OAD na podstawie populacji pacjentów z niekontrolowaną pomimo wcześniejszej terapii BI z lub bez OAD cukrzycą typu 2 z dwóch badań RCT – LixiLan-L (dane dla IGlarLixi) oraz GetGoal Duo-2 (dane dla BI + bolus). Uczestnicy zostali podzieleni, w oparciu o techniki PSM względem wieku, płci, rasy, czasu trwania cukrzycy, wyjściowych BMI, HbA1c, glikemii na czczo, dawki IGlar oraz stosowania metforminy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie RCT bezpośrednio porównujące IGlarLixi ± OAD z LAA ± OAD			
<p>LixiLan-L (Aroda 2016, Wysham 2017, Niemoeller 2018, Handelsman 2019, EUCR 2013 003132- 7 9, Raport EMA, Raport CTR)</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane niezaślepienie badanie III fazy</p> <p>Hipoteza: superiority – wykazanie przewagi terapii IGlarLixi ± OAD względem IGlar ± OAD</p> <p>Okres obserwacji (mediana): 30 tyg.</p> <p>Faza wstępna: 6 tyg. – dostosowywanie i/lub stabilizacja dawki</p> <p>Interwencja: IGlarLixi (1/d, 60 min przed śniadaniem) Dawka początkowa zależna od dawki BI przed randomizacją. <i>Pen A IGlarLixi:</i> IGlar 2:1, 20 U IGlar + 10 µg Lixi <i>Pen B A IGlarLixi:</i> IGlar 3:1 30 U IGlar + 10 µg Lixi</p> <p>Po 2 tyg. stopniowe dostosowanie dawki IGlar w zależności od poziomu glikemii.</p> <p>Komparator: IGlar: (1/d o tej samej porze przez cały okres leczenia)</p> <p>Dawka początkowa taka sama jak dawka BI przed randomizacją. Po 2 tyg. stopniowe dostosowanie dawki IGlar do osiągnięcia docelowego poziomu SMPG wynoszącego 4,4–5,6 mmol/l (80–100 mg/dl).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (≥18 lat); • T2DM zdiagnozowana ≥1 rok przed skringiem; • Terapia BI przez ≥6 mies. przed skringiem (≥3 mies. w niezmienionym schemacie); • BI w stałej (±20%) całkowitej dziennej dawce (15-40 jednostek/d) przez ≥2 mies. przed pierwszą wizytą; • OAD (w tym MET, sulfonilomocznik, glinid, inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4) przyjmowane w stałej dawce przez ≥3 mies. przed wizytą skringingową; • FPG ≤180 mg/dL (≤10 mmol/l) w przypadku pacjentów przyjmujących terapię BI w połączeniu z 2 OAD lub jednym OAD innym niż MET; • FPG ≤200 mg/dL (≤11,1 mmol/l) w przypadku pacjentów przyjmujących terapię BI, z jednoczesnym stosowaniem lub bez MET <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie OAD innych niż wymienione w kryteriach włączenia; • Hipoglukemia, utrata przytomności lub kwasica metaboliczna (w tym kwasica ketonowa) w okresie 1 roku przed rekrutacją do badania; • Pacjenci, u których przerwano terapię GLP-1 z powodu AE, braku tolerancji lub skuteczności; • Przyjmowanie insuliny innej niż bazowa (np. posiłkowa lub mieszanki insulinowe) w ciągu roku poprzedzającym włączenie do badania, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących taką terapię przez okres ≤10 dni z uwagi na chorobę współistniejącą; • Stężenie amylazy lub lipazy >3x ULN lub kalcytoniny ≥20 pg/ml (5,9 pmol/l). <p>Liczba pacjentów (N= 736) Grupa IGlarLixi, n=367 Grupa IGlar, n=369</p> <p>Utrata pacjentów z badania, n/N (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu interwencji: 29/367 (7,9%) • w ramieniu komparatora: 10/369 (2,7%) 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c po 30 tyg. względem wartości wyjściowej <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów osiągających wartość HbA1c<7,0%, HbA1c≤6,5% w 30 tyg., • zmiana 2h PPG po wystandaryzowany m, płynnym posiłku w 30 tyg. względem wartości wyjściowych, • zmiana stężenia glukozy w osoczu (2h po posiłku względem 30 min przed posiłkiem) względem wartości wyjściowych, • zmiana masy ciała, • zmiana SMPG w 7 pkt. czasowych, • zmiana FPG oraz FPG po 2h względem wartości wyjściowych, • odsetek pacjentów z HbA1c<7,0% bez przyrostu masy ciała oraz bez objawowej hipoglikemii. <p>Ocena bezpieczeństwa: profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie RCT bezpośrednio porównujące IGLarLixi ± OAD z MIX ± OAD			
<p style="text-align: center;">SoliMix</p> <p>(Rosenstock 2021, McCrimmon 2021, Errata do publikacji McCrimmon 2021, Cheng 2021, Polonsky 2021, Rosenstock 2021a, EUCTR 2017-003370-13)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe (międzynarodowe), randomizowane, niezaślepienie badanie fazy IIIb</p> <p>Hipoteza: <i>non-inferiority</i> (dla zmiany HbA1c względem baseline) / <i>superiority</i> (dla zmiany masy ciała względem baseline oraz dla drugorzędowych punktów końcowych)</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.</p> <p>Interwencja: IGlarLixi: raz dziennie, 60 min przed posiłkiem, o tej samej porze przez cały okres leczenia</p> <p>Dawka początkowa zależna od dawki BI przed randomizacją.</p> <p><i>Pen A: 20 U IGLar + 10 µg Lixi (u pacjentów leczonych wyjściowo BI w dobowej dawce <30 U)</i></p> <p><i>Pen B: 30 U IGLar + 10 µg Lixi (u pacjentów leczonych wyjściowo IGLar w dobowej dawce wynoszącej co najmniej 30 U).</i></p> <p>Jeśli pacjent przed badaniem przyjmował BI BID lub IGLar o stężeniu 300U/l, dobową dawkę początkową była zredukowana o 20% w zakresie wyjściowej dawki insuliny.</p> <p>Dostosowanie dawki IGLar w zależności od mediany wyniku z pomiarów SMPG na czczo.</p> <p>Komparator: <u>BIAsp 30:</u> 2 razy dziennie: ½ dziennej dawki rano i ½ przed największym posiłkiem lub 2/3 dziennej dawki rano i 1/3 przed największym posiłkiem</p> <p>Dawka początkowa taka sama jak przed randomizacją</p> <p>Po 2 tyg. dostosowanie dawki: zwiększanie cotygodniowo (pod warunkiem braku</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną T2DM na >1 rok przed skринingiem; HbA1c 7,5–10,0% mimo leczenia BI w stabilnej dawce (±20%; 20–50 U) w skojarzeniu z OAD (MET± inh bitor SGLT2) przez ≥3 mies. przed skринingiem <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca innego typu niż T2DM; BMI <20 lub ≥40 kg/m²; Przyjmowanie leków hipoglikemizujących innych niż BI, MET i/lub SGLT2 przez 3 mies. poprzedzające skринing; Przyjmowanie leków powodujących utratę masy ciała w okresie 12 tyg. przed skринingiem; FPG >200 mg/dl (>11,1 mmol/l) w dniu skринingu; Kobiety w wieku rozrodczym, które nie przyjmują środków antykoncepcyjnych, kobiety w ciąży, kobiety w okresie karmienia piersią <p>Liczba pacjentów: (N=887)</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa IGLarLixi, n= 443 Grupa BIAsp 30, n= 444 <p>Utrata pacjentów z badania, n/N (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu interwencji: 15/443 (3,4%) w ramieniu komparatora: 28/444 (6,3%) <p>Przerwanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramieniu interwencji: 14/442 (3,2%) w ramieniu komparatora: 25/441 (5,7%) 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c w 26 tyg. względem wartości wyjściowej zmiana masy ciała w 26 tyg. względem wartości wyjściowej <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53,0 mmol/mol); odsetek pacjentów z HbA1c <6,5% (<47,5 mmol/mol); zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny w 26. tyg. względem wartości wyjściowych; zmiana FPG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych; jakość życia; skuteczność terapii w ocenie pacjenta i lekarza; profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>epizodów hiperglikemii w trakcie poprzednich dni).</p> <p>Dawkę poranną dostosowywano na podstawie wartości SMPG przed największym posiłkiem, dawkę przed największym posiłkiem na podstawie wartości SMPG przed śniadaniem.</p>		
Badania RCT wykorzystane do porównania pośredniego			
<p>BOOST (Kumar 2017, EUCTR 2008-005767- 34, Raport EMA, Raport CTR) <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane niezaślepienie badanie III fazy</p> <p>Hipoteza: non-inferiority – w badaniu przyjęto próg dla non-inferiority 0,4%</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.</p> <p>Interwencja: IDegAsp QD z głównym posiłkiem (wieczornym lub największym) o stałej porze. Dawka początkowa identyczna jak przed włączeniem do badania. Dawki insuliny uczestników dostosowywano co tydzień do docelowego poziomu glukozy w osoczu przed śniadaniem wynoszącego 3,9–4,9 mmol/l (70–89 mg/dl), na podstawie FGP z poprzednich 3 dni</p> <p>OAD: Wszyscy pacjenci przyjmowali MET. Dopuszczono stosowanie pioglitazonu oraz DPP-4. Terapia innymi OAD przerwana w momencie rozpoczęcia badania.</p> <p>Komparator: IGlar QD o stałej porze podawana wstrzykiwaczem SoloStar. Dawka początkowa identyczna jak przed włączeniem do badania. Dawki insuliny uczestników dostosowywano co tydzień do docelowego poziomu glukozy w osoczu przed śniadaniem wynoszącego 3,9–4,9 mmol/l (70–89 mg/dl), na podstawie FGP z poprzednich 3 dni.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (≥18 lat); • T2DM zdiagnozowana ≥6 mies. przed rekrutacją do badania; • HbA1c w zakresie 53–86 mmol/mol (7,0–10,0%); • BMI ≤40 kg/m²; • Wcześniejsza terapia BI QD (detemir, glargine, NPH) + MET (± inne OAD) w ciągu ≥3 mies. przed randomizacją <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat leczenia T2DM inny niż dopuszczony w kryteriach włączenia w okresie ≥3 mies. przed rozpoczęciem badania; • Całkowita dzienna dawka insuliny > 1 U/kg w wywiadzie; • Choroba układu sercowo-naczyniowego (zdefiniowana jako udar, niewyrównana niewydolność serca NYHA III lub IV, zawał, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych lub angioplastyka) w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania; • Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥180 mmHg lub rozkurczowe ≥100 mmHg); • Nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby (ALT ≥2,5 ULN dopuszczono jednokrotne powtórzenie wyniku); • Znaczące zmiany stylu życia w okresie badania (tj. praca w systemie zmianowym lub zmiana nawyków żywieniowych) <p><u>Liczba pacjentów (N= 463)</u> Grupa IDegAsp +OAD, n=230 Grupa IGlar + OAD, n=233</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania, n/N (%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu interwencji: 36/232 (15,5%) • w ramieniu komparatora: 28/233(6,3%) 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c (mmol/mol [%]) w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowej; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana FPG względem wartości wyjściowych; • zmiana SMPG w 9 punktach czasowych względem wartości wyjściowych; • całkowity poposiłkowy wzrost stężenia glukozy (inkrement SMPG po posiłku vs przed posiłkiem); • odsetek pacjentów z HbA1c <53 mmol/mol (7,0%) w tyg. 26 z lub bez udokumentowanej hipoglikemii w okresie ostatnich 12 tyg.; • zmiana dawki insuliny, masy ciała, liczba nocnych incydentów hipoglikemii; <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>OAD: Wszyscy pacjenci przyjmowali MET.</p> <p>Dopuszczono stosowanie pioglitazonu oraz DPP-4.</p> <p>Terapia innymi OAD przerwana w momencie rozpoczęcia badania.</p>		
<p>LanScape (Vora 2015, EUCTR 2008-007026- 19) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe (Australia, Wie ka Brytania) randomizowane niezaślepienie badanie IV fazy</p> <p>Hipoteza: non-inferiority – próg dla górnej granicy 97,5%CI ustalono na poziomie 0,4%</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Interwencja: IGlar (Lantus – 100U/ml) QD (czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy, zalecono aby przyjmować insulinę o tej samej porze każdego dnia).</p> <p>Dawki insuliny uczestników dostosowywano co dwa tyg. do docelowego stężenia glukozy na czczo wynoszącego <6,1 mmol/l</p> <p>OAD: Dopuszczono przyjmowanie MET.</p> <p>Komparator: BIAsp 30/70 (30% rozpuszczalnej insuliny aspart oraz 70% insuliny aspart skryzalizowanej z protaminą) (NovoMix 30 – 100 U/ml) TID (w porze śniadania i kolacji) ± MET</p> <p>Dawki insuliny uczestników dostosowywano co dwa tyg. do docelowego stężenia glukozy na czczo wynoszącego 4,3–6,1 mmol/l.</p> <p>OAD: Dopuszczono przyjmowanie MET.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat ze zdiagnozowaną T2DM; • HbA1c 7,5-11,0% (58-97 mmol/mol); • BMI ≤40 kg/m²; • Przyjmowanie BI (IGlar, Detemir, NPH) przez ≥3 mies. przed rekrutacją do badania; • W przypadku pacjentów przyjmujących OAD, dawka powinna być stabilna w okresie ≥1 mies. przed rekrutacją do badania <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1DM; • Przyjmowanie insuliny dwufazowej, krótko- lub szybko- działającej w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania; • Przyjmowanie agonistów GLP-1 lub DPP-4 w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania; • Retinopatia cukrzycowa wymagająca fotokoagulacji lub operacji w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, pogarszająca się retinopatia w ciągu 2 lat przed badaniem; • Niemożność lub niechęć przyjęcia interwencji badanej lub interwencji w ramieniu komparatora; • Kobiety w wieku prokreacyjnym, u których nie wykluczono ciąży lub kobiety w okresie karmienia piersią; • Pacjenci, u których wystąpiła nadwrażliwość na leki podawane w ramieniu interwencji lub komparatora lub leki o zbliżonej strukturze chemicznej do leków podawanych w badaniu; • Terapia ogólnoustrojowymi GKS w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; • Terapia niezarejestrowanym lekiem eksperymentalnym w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania; • Terapia nieselektywnymi beta-blokerami; • Prawdopodobieństwo, że w trakcie trwania badania zaistnieje konieczność terapii niedozwolonej w protokole badania; • Choroba układu sercowo-naczyniowego, wątroby, układu nerwowego lub endokrynnego lub inna choroba ogólnoustrojowa, która utrudniłaby interpretację wyników badania; • Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych AST lub ALT >3 ULN, kreatynina >135 μmol/l u mężczyzn i >110 μmol/l u kobiet podczas kwalifikacji do badania; <p><u>Liczba pacjentów (N=334)</u> IGlar + IGlu ± OAD, n= 170 BIAsp ± OAD, n= 164</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu interwencji: 14/170 (8,2%) • w ramieniu komparatora: 23/165 (13,9%) 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych; <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) w tyg. 24; • zmiana masy ciała w tyg. 24 względem wartości wyjściowych; • zadowolenie pacjenta z leczenia oraz jakość życia; • zmiana dawki insuliny; <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rosenstock 2008 (Rosenstock 2008, Raport CTR) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe (USA) randomizowane niezależne badanie IV fazy</p> <p>Hipoteza: non-inferiority – w badaniu przyjęto próg dla różnicy HbA1c ustalono na poziomie 0,3%</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Interwencja: MIX: mieszanka insuliny lispro 50/50 (50% zawiesiny protaminowej oraz 50% insuliny lispro) T1D z posiłkami. Dawka początkowa w zależności od dawki IGLar przyjmowanej przed rozpoczęciem badania. W związku z tym, iż nie było wiadomo, czy BILis 50/50 w czasie kolacji pozwoli w sposób skuteczny i bezpieczny osiągnąć docelowy poziom glukozy na czczo (FPG), badacze mogli zmienić tę dawkę na BILis 75/25 jeśli w trakcie badania FPG utrzymywało się na poziomie >110 mg/dl. Cel: stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem <110 mg/dl (<6,1 mmol/l) OAD: kontynuacja terapii OAD, z wykluczeniem SU i glinidów Komparator: IGlar QD wieczorem + lispro T1D do posiłków (50% dawki IGLar sprzed badania + 50% dawki IGLar sprzed badania zamienione na insulinę lispro w trzech równych dawkach) OAD: pacjenci kontynuowali terapię OAD, z wykluczeniem SU i glinidów.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 30-75 lat; • Zdiagnozowana T2DM; • Niekontrolowana glikemia (HbA1c 7,5-12%) mimo przyjmowania IGLar (≥30 U/d) oraz 1-3 OAD (po pochodnych sulfonilomoczn ka, glinidów, MET lub tiazolidendionów) przez co najmniej 90 dni <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie insuliny krótko-działającej w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania; • Pacjenci, u których wystąpił >1 epizod hipoglikemii w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania; • Pacjenci z otyłością olbrzymią (>45 kg/m²); • Pacjenci z nadmierną opornością na insulinę (całkowita dawka dzienna >2,0 U/kg); • Zastoinowa niewydolność serca (NYHA III-IV) wymagająca farmakoterapii; • Pacjenci z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 1,5 mg/dl dla mężczyzn i 1,2 mg/dl dla kobiet) lub chorobą wątroby w wywiadzie <p>Liczba pacjentów (N= 374) Grupa BILis ± OAD, n=187 Grupa IGLar + ILis ± OAD, n=187</p> <p>Utrata pacjentów z badania, n/N (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu interwencji: 29/187 (15,5%) • w ramieniu komparatora: 29/187 (15,5%) 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c w 24. tyg. względem wartości wyjściowych; <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba epizodów hipoglikemii; • zmiana SMPG w 8 punktach czasowych; • zmiana dawki insuliny; • zmiana masy ciała <p>Ocena bezpieczeństwa: profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tinahones 2014 (Tinahones 2014, Raport CTR) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe (międzynarodowe) randomizowane niezaślepienie badanie IV fazy</p> <p>Hipoteza: non-inferiority (PP) / superiority (ITT) – przyjęto próg 0,4%, hipotezę superiority testowano pod warunkiem spełnienia non-inferiority</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Interwencja: MIX: mieszanka insuliny lispro 75/25 (75% zawiesiny protaminowej oraz 25% insuliny lispro) BID, przyjmowana przed śniadaniem i obiadem. Dawka początkowa równa dawce IGLar sprzed badania podzielonej na dwie równe części. Przewidziano możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3-7 dni, do momentu osiągnięcia FPB < 6,1 mmol/l. OAD: kontynuacja stałej dawki MET i/lub pioglitazonu przez cały okres trwania badania. Komparator: IGlar QD przyjmowana przed posiłkiem wieczornym. Dawka początkowa IGLar, równa dawce IGLar sprzed badania. Dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3 dni, do momentu osiągnięcia FPG ≤5,5 mmol/l. Insulina lispro QD przed największym posiłkiem, dawka początkowa lispro 4IU/d. Dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3-7 dni, do momentu osiągnięcia FGP 5,6-6,7 mmol/l. OAD: kontynuacja stałej dawki MET i/lub pioglitazonu przez cały okres trwania badania.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18-75 lat; • Zdiagnozowana T2DM; • Wartość HbA1c 7,5-10,5%; • Stężenie FPG ≤6,7 mmol/l podczas skriningu lub FPG >6,7 mmol/l (jeżeli ze względów bezpieczeństwa brak możliwości dostosowywania dawki IGLar); • Przyjmowanie MET (w stałej dawce ≥1500 mg/d przez okres ≥8 tyg.) ± pioglitazon (≥ 30 mg/d lub ≥15 mg/d w Korei) przez • okres ≥12 tyg. przed skriningiem; • Przyjmowanie IGLar QD przez okres ≥90 dni przed skriningiem; • Kobiety w wieku reprodukcyjnym tylko pod warunkiem zapobiegania ciąży <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI >45 kg/m² przy kwalifikacji do badania; • Zdiagnozowana T1DM; • Przyjmowanie pioglitazonu w stałej dawce, większej niż maksymalna dopuszczona w danym kraju dawka w połączeniu z insuliną; • Przyjmowanie insuliny posiłkowej >2 tyg. w okresie 12 tyg. poprzedzających kwalifikację do badania; • Więcej niż 1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 24 tyg. przed rekrutacją do badania; • Choroby współistniejące będące przeciwwskazaniem do zastosowania interwencji badanych; • Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni przed rekrutacją do badania <p>Liczba pacjentów (N=476) Grupa BILis ± OAD, n=236 IGlar + ILis ± OAD, n=240 Utrata pacjentów z badania, n/N (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramieniu interwencji: 16/236 (6,8%) • w ramieniu komparatora: 22/242 (9,1%) 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych; <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c w tyg. 12 względem wartości wyjściowych; • odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) lub ≤6,5% (48 mmol/mol) w tyg. 24; • zmiana FPG w tyg. 12 i 24 względem wartości wyjściowych; • zmiana SMPG w 7 punktach czasowych w tyg. 12 i 24 względem wartości wyjściowych; • dzienne dawki insuliny (całkowita, bazowa i posiłkowa) w tyg. 12. i 24.; • zmiana masy ciała w tyg. 12 i 24 badania, względem wartości wyjściowych; • satysfakcja pacjenta z leczenia insuliną oraz jakość życia <p>Ocena bezpieczeństwa: profil bezpieczeństwa</p>

Skróty: ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BI – Insulina bazalna (ang. *Basal Insulin*), BMI – Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*), CTR – ang. *Clinical Trial Regulation*, DPP-4 – Dipeptydylo-peptydaza-4 (ang. *Dipeptidyl peptidase-4*), AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse events*), EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*), FPG – Stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasting plasma glucose*), GKS – gl kortykosteroidów, HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated hemoglobin*), IDegLira – trwałe połączenie zawierające insulinę degludec i liraglutyd, IGLar – Insulina glargine, IGLarLixi – trwałe połączenie zawierające insulinę glargine i liksysenatyd, ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *Intention to Treat Analysis*), LAA – długodziałające analogi insuliny (ang. *long-acting insulin analogues*), MET – metformina, NPH – insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ang. *Neutral Protamin Hagedorn*), OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. *Oral Antidiabetic Drug*), PP – analiza zgodna z protokołem (ang. *Per Protocol*), QD – raz dziennie, RCT – Randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*), SGLT-2 – Inhibitor kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (ang. *Sodium-glucose co-transporter-2*), SMPG – samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. *self-monitored plasma glucose*), SU – pochodne sulfonilomocznika, T1DM – cukrzyca typu 1, T2DM – cukrzyca typu 2

Wnioskodawca odnalazł także 3 badania, które oceniają skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z cukrzycą typu 2:

- Kis 2021 – jednoośrodkowe (Węgry) nieeksperymentalne badanie prospektywno-retrospektywne o 26 tygodniowym okresie obserwacji, obejmujące wyniki dotyczące skuteczności terapii IGLarLixi pochodzące od 353 pacjentów z cukrzycą typu 2. Pacjenci leczeni byli schematem ≥ 1 OAD \pm BI przez co najmniej 3 miesiące nie osiągając kontroli glikemii. W populacji badanej 20,1% chorych było leczonych wcześniej BI. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów, u których poziom HbA1c zmniejszył się o $\geq 1\%$ w stosunku do wartości wyjściowej.
- ENSURE (Candido 2021) – retrospektywne, wieloośrodkowe badanie, z 6 miesięcznym okresem obserwacji, obejmujące dane z elektronicznej dokumentacji medycznej dla 675 pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie IGLarLixi pomiędzy majem 2018 r., a lipcem 2020 r. Pacjenci (67,3%) byli wcześniej leczeni BI i przyjmowali GLP-1 (9,9%). U większości terapia IGLarLixi była stosowana w skojarzeniu z MET i/lub SGLT2. W badanej grupie 32,4% pacjentów stosowało inne schematy leków off-label, w tym także 21,4% pochodne sulfonilomocznika. Badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu.
- Star.ro (Guja 2021) – prospektywne badanie przeprowadzone w 65 ośrodkach w Rumunii, w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym, obejmujące 808 pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia OAD \pm BI. W badanej grupie 58,6% pacjentów stosowało wcześniej BI, 58,2% w skojarzeniu z metforminą. Badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu.

Szczegółowa charakterystyka pacjentów została omówiona przez wnioskodawcę w Aneksie D.3 AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca uwzględnił w analizie także 11 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi, z tym że w 4 przeglądach wyszukiwanie przeprowadzono tylko w jednej bazie. Poniżej opisano przeglądy systematyczne, oparte na wyszukiwaniu przeprowadzonym w co najmniej dwóch bazach:

CADTH 2019

Przegląd obejmował łącznie 736 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nieodpowiednią kontrolą glikemii, pomimo terapii BI (<60 U/d) \pm OAD. W wyniku przeszukiwania bazy PubMed, Embase (od roku 1974) i MEDLINE (od roku 1946), do przeglądu włączono 1 badanie RCT. Ocena obejmowała porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IGLarLixi vs IGLar. W 30 tygodniowym okresie obserwacji zaobserwowano poprawę kontroli glikemii na korzyść IGLarLixi oraz zmniejszenie masy ciała. Nie stwierdzono IS różnic w jakości życia pomiędzy porównywanymi terapiami. Odsetek pacjentów zgłaszających co najmniej 1 AE był porównywalny w obu grupach. Pacjenci stosujący IGLarLixi, częściej zgłaszali zdarzenia żołądkowo-jelitowe, jednocześnie charakteryzując się niższym odsetkiem zgłaszanych epizodów hipoglikemii objawowej, jednak większym odsetkiem niż w grupie kontrolnej ciężkich hipoglikemii objawowych. Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa w okresie dłuższym niż 30 tygodni.

Goldman 2017

Przegląd obejmował 2229 pacjentów przyjmujących IGLarLixi. W wyniku wyszukiwania w bazie MEDLINE (do czerwca 2016 r.) oraz analizy abstraktów konferencyjnych ADA z 2016 r. do analizy włączono 3 badania (RCT oraz NRSI), które dowodzą większej skuteczności i porównywalnemu lub większemu profilowi bezpieczeństwa IGLarLixi w porównaniu z terapią BI lub GLP-1 podawanymi oddzielnie. W badaniach oceniano punkty końcowe związane ze zmianą HbA1c względem wartości wyjściowych, odsetkiem pacjentów z HbA1c

<7%, zmianą FPG, PPG, masy ciała, liczbą epizodów hipoglikemii, odsetkiem pacjentów z HbA1c <7% bez incydentów hipoglikemii, ani zwiększenia masy ciała oraz profilem bezpieczeństwa.

Home 2020

W wyniku przeszukania baz MEDLINE, Embase (w tym abstraktów konferencyjnych od stycznia 2014 do czerwca 2018 r.) oraz CENTRAL (do czerwca 2018 r.) do przeglądu włączono łącznie 8 publikacji (RCT) obejmujących łącznie 3538 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nieodpowiednią kontrolą glikemii mimo wcześniejszej terapii BI ± OAD. Wyniki wskazują na przewagę IGlarLixi w redukcji HbA1c względem BI + bolus 1x/d i LAA. Stwierdzono porównywalne ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku wszystkich ocenianych w przeglądzie interwencji. Terapia IGlarLixi wiązała się z istotnie większą redukcją masy ciała w porównaniu z komparatorami. Pozostałe punkty końcowe obejmowały zmianę dawki insuliny, liczbę epizodów hipoglikemii oraz AE żołądkowo-jelitowe.

Liakopoulou 2017

W wyniku przeszukania baz PubMed, Embase i CENTRAL oraz analizy abstraktów konferencyjnych (do grudnia 2016 r.) do przeglądu włączono 8 publikacji (RCT). W badaniach udział wzięli dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2. (5732 osób). Ocena dotyczyła zmiany HbA1c względem wartości wyjściowych, odsetka pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7%, zmiany masy ciała oraz liczby epizodów hipoglikemii oraz AE żołądkowo-jelitowych. U pacjentów z T2DM zastosowanie GLP-1 w skojarzeniu z BI w mieszaniu o stałej proporcji (m.in. IGlarLixi) okazała się być skuteczna w kontekście poprawy kontroli glikemii oraz charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo zaletą tej interwencji było dawkowanie 1 raz na dobę. U pacjentów stosujących schemat BI+GLP-1 zauważono istotną statystycznie redukcję HbA1c, redukcję masy ciała oraz zmniejszenie szansy wystąpienia hipoglikemii i wzrost szansy pojawienia się nudności.

Maorino 2018

Przegląd obejmował 6176 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. W wyniku wyszukiwania w bazie PubMed, Embase, CENTRAL, the Cochrane Database of Systematic Reviews (do lutego 2018 r.) włączono 11 badań (RCT). Terapia BI w stałej proporcji z GLP-1 (IGlarLixi i IDegLira), prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji średnich wartości HbA1c w porównaniu ze stopniowym zwiększaniem dawki BI. Docelowe wartości HbA1c <7% zostały uzyskane u większego odsetka pacjentów w grupie BI+GLP-1. Terapia skojarzona w ustalonej proporcji umożliwiła uzyskanie istotnie większej redukcji masy ciała. Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w kontekście ryzyka epizodów hipoglikemii.

Scott 2017

W wyniku przeszukiwania bazy Embase, MEDLINE, PubMed (od 1946 r. do czerwca 2017 r.), rejestrów badań klinicznych i stron internetowych, na których gromadzone są badania kliniczne do przeglądu włączono 1 badanie uwzględniające pacjentów wcześniej leczonych BI (LixiLan-L). Badane punkty końcowe obejmowały: zmianę HbA1c względem wartości wyjściowych, zmianę FPG, PPG (samodzielny pomiar w 7 punktach czasowych), masy ciała, odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% oraz ≤6,5%, profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny, profil bezpieczeństwa, AE ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz zmianę dawki insuliny. Wykazano istotnie statystycznie lepszą skuteczność IGlarLixi w porównaniu z IGlar w zakresie I rzędowego punktu końcowego, tj. redukcji poziomu HbA1c w 30-tygodniowym okresie obserwacji. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c <7% oraz ≤6,5% na koniec okresu interwencji był wyższy w grupie przyjmującej IGlarLixi (55%) w porównaniu z grupą leczoną IGlar (34%). Wykazano istotną statystycznie redukcję masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących IGlarLixi w porównaniu z IGlar.

Home 2021

Przegląd obejmował 4551 pacjentów z cukrzycą typu 2. W wyniku przeszukiwania baz MEDLINE, Embase, CENTRAL przez OvidSP, konferencji ADA, EASD AACE i IDA do przeglądu włączono 8 badań (RCT), w których oceniano zmianę HbA1c względem wartości wyjściowych, zmianę masy ciała, odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7%, zmianę SMPG, liczbę epizodów hipoglikemii u pacjentów stosujących IGlarLixi vs IDegAsp. Wyniki wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii IGlarLixi w porównaniu z IDegAsp w kontekście redukcji poziomu HbA1c, redukcji masy ciała oraz zmiany SMPG. Terapia IGlarLixi prowadziła do uzyskania docelowych wartości HbA1c <7% u istotnie większego odsetka pacjentów w porównaniu z terapią IDegAsp. Porównanie częstości epizodów hipoglikemii ze względu na różnice w definicjach nie było możliwe do przeprowadzenia.

Charakterystyka wszystkich odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych i ich wnioski znajdują się w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi ryzyko popełnienia błędu systematycznego w domenach „Metoda randomizacji” (SoliMix), „Odstępstwa od przypisanych interwencji” (LixiLan-L, SoliMix) oraz „Selektywne raportowanie” (SoliMix) określono jako niejasne. W pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie.

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów, w przypadku większości domen stwierdzono niskie ryzyko popełnienia błędu. Niejasne ryzyko błędu stwierdzono jedynie w przypadku domeny „Metoda randomizacji” w badaniu BOOST, natomiast wysokie ryzyko błędu stwierdzono w badaniu Rosenstock 2008 w domenie: „Odstępstwa od przypisanych interwencji”.

Szczegółowe wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook przedstawiono w aneksie E.1 AKL.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element	Metoda randomizacji	Odstępstwa od przypisanych interwencji	Metoda pomiaru wyników	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu
Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi						
LixiLan-L	niskie	Niejasne	niskie	Niskie	niskie	niejasne
SoliMix	niejasne	Niejasne	niskie	Niskie	niejasne	niejasne
Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów						
BOOST	niejasne	Niskie	niskie	Niskie	niskie	niejasne
Rosenstock 2008	niskie	Wysokie	niskie	Niskie	niskie	wysokie
Tinahones 2014	niskie	Niskie	niskie	Niskie	niskie	niskie
LanScape	niskie	Niskie	niskie	Niskie	niskie	niskie

Większość przeglądów systematycznych włączonych do analizy wnioskodawcy otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR II (Giorgino 2020, Goldman 2017, Home 2020, Huthmacher 2020, Jammah 2021), ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Przeglądy CADTH 2019 i Liakopoulou 2017 otrzymały ocenę wysoką.

Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Rozdz. 7.1. oraz aneksie E.3. AKL.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (wg rozdz. 9 AKL):

- W badaniach dla ocenianej interwencji zastosowano stosunkowo krótki okres obserwacji wynoszący 26 tyg. w pracy SoliMix i 30 tyg. w badaniu LixiLan-L.

Komentarz analityka:

Analizowany okres obserwacji nie jest wystarczający do oceny długoterminowych konsekwencji stosowania wnioskowanej technologii. Brak dowodów na skuteczność insuliny glargine/liksysenatydu w dłuższym niż 30 tyg. okresie obserwacji.

- W badaniach uwzględnionych w analizie rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Niemniej w badaniach w populacji cukrzycowej zastosowanie zaślepienia byłoby trudne do zrealizowania z uwagi na iniekcyjny sposób podania oraz różnice w schematach dawkowania. (...) Zgodnie z zapisami w wytycznych EMA dotyczących projektowania badań w cukrzycy brak zaślepienia jest dopuszczalny, gdy niemożliwe jest jego zastosowanie niezależnie od powodu.(...)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wysokie ryzyko błędu w domenie „Metoda randomizacji”, „Odstępstwa od przypisanych interwencji” w przypadku badania Rosenstock 2008 świadczy o istotnej heterogeniczności badania w porównaniu do pozostałych publikacji i może mieć istotny wpływ na wiarygodność wyników uzyskanych w porównaniu pośrednim.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (wg rozdz. 9 AKL):

- *W badaniu SoliMix w grupie komparatora zastosowano jeden rodzaj MIX, tj. BIAsp. W Polsce finansowanych jest więcej preparatów mieszanek insulinowych, m.in. BILis czy mieszanki insuliny ludzkiej. Niemniej zalecenia praktyki klinicznej traktują wszystkie mieszanki w sposób równorzędny bez wskazywania preferencji co do rodzaju preparatu.(...).*
- *W badaniu LixiLan-L w grupie komparatora zastosowano jeden rodzaj insuliny długodziałającej – IGLar. Niemniej wszystkie leki z tej grupy traktowane są w wytycznych w sposób równorzędny, co zostało uzasadnione tym, iż obserwowane w badaniach klinicznych ewentualne różnice pomiędzy poszczególnymi rodzajami insuliny w rzeczywistej praktyce są niewielkie bez istotnego znaczenia klinicznego. Zatem wyniki uzyskane w badaniu LixiLan-L można traktować jako reprezentatywne dla całej grupy LAA.*
- *W badaniu LixiLan-L w celu umożliwienia dokładnej oceny wpływu Lixi na skuteczność złożenia IGLarLixi, maksymalną dawkę IGLar w grupie kontrolnej, podobnie jak w grupie interwencji ograniczono do 60 IU. W warunkach rzeczywistych dawki IGLar mogą przekraczać 60 IU, co może budzić wątpliwości co do wiarygodności zewnętrznej obserwowanych różnic pomiędzy IGLarLixi i LAA (IGlar). Niemniej w przeprowadzonej post hoc analizie symulacyjnej do badania LixiLan-L udowodniono, że zniesienie ograniczenia w postaci maksymalnej dozwolonej dawki IGLar nie wpływa na zmianę obserwowanych w badaniu efektów zdrowotnych.*
- *Dla porównań IGLarLixi ze schematami zawierającymi IDegAsp i BI + bolus 1x/d wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną. Należy mieć na uwadze, że takie porównanie jest obciążone ograniczoną wiarygodnością w stosunku do porównania bezpośredniego.*
- *Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań SoliMix oraz Rosenstock 2008 nie było możliwości porównania IGLarLixi w sposób pośredni z dostosowaniem ze schematem BI + bolus 3x/d. Z tego względu w analizie ograniczono się jedynie do zestawienia wyników poszczególnych badań, mając na uwadze niską wartość takiego zestawienia do podejmowania decyzji refundacyjnych.*
- *W poszczególnych badaniach stosowano różne rodzaje leków z grupy OAD jako terapia uzupełniająca w ocenianych schematach terapeutycznych, przy czym różnice te odzwierciedlają praktykę kliniczną, a randomizacja zapewnia równomierne rozłożenie czynników zakłócających.*
- *Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę redukcji poziomu HbA1c, który należy do grona zastępczych punktów końcowych (surogatów), tym niemniej w licznych doniesieniach naukowych wykazywano jego związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, dodatkowo w ramach niniejszej analizy klinicznej oprócz oceny zastępczych punktów końcowych dokonano także oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak częstość występowania epizodów hipoglikemii oraz jakość życia.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii w tym wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia. Definicje ciężkiej hipoglikemii są spójne w dwóch publikacjach co umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego. Pomimo istnienia pewnych rozbieżności w definicjach wymienionych punktów końcowych wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. Trudno ocenić jaki ma to wpływ na niepewność otrzymanych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii.
2. W wyniku wyszukiwania wnioskodawca włączył do analizy 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z cukrzycą typu 2 pomimo, iż badanie ENSURE i Star.ro zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, stanowiąc przy tym mało wiarygodne źródło dowodów. W wyniku aktualizacji wyszukiwania, przeprowadzonego przez analityków Agencji odnaleziono pełnotekstową publikację Bala 2022 przedstawiającą wyniki badania Star.ro.

- 3.W badaniu SoliMix nie przedstawiono danych na temat istotności statystycznej niektórych podanych wyników.
- 4.W analizie klinicznej Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym lub nerkowym, wynikających ze stosowania liksysenatydu, podczas gdy dostępne rekomendacje, w omawianym wskazaniu, zwracają uwagę na konieczność monitorowania ryzyka sercowo-naczyniowego podczas leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022., ADA 2022, NICE 2015 (aktualizacja 2022), Międzynarodowy panel ekspertów 2021 i 2022, AACE/ACE 2020, CDA 2020, ESD/EASD 2019, ADA/EASD 2018).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu złożonego z insuliny glargine i liksysenatydu (IGlarLixi, produkt Suliqua) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) u dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

Przeprowadzono bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii ze schematami: MIX + OAD i LAA ± OAD, oraz porównanie pośrednie ze skojarzeniami: IDegAsp ± OAD i BI + bolus 1x/d ± OAD. Ponadto przedstawiono zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD, a także analizę efektywności rzeczywistej IGlarLixi.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

W badaniu SoliMix w 26-tygodniowym okresie obserwacji w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii wykazano, że wnioskowana interwencja nie jest gorsza od przyjętego (GlarLixi + OAD) komparatora (BiAsp 30 + OAD) w zakresie zmiany HbA1c (LSM = -0,24 [-0,39; -0,10], p<0,001). W badaniu przyjęto próg dla non-inferiority wynoszący: 0,3%. Wykazano także, istotną statystycznie redukcję FPG (LSM = -0,91 [1,47; -0,34]) na korzyść wnioskowanej technologii. Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała względem wartości wyjściowych na korzyść GlarLixi + OAD wynoszącą blisko 2kg (LSM = -1,86 kg, 95%CI = [-2,28; -1,43]). Wzrost średniej całkowitej dobowej dawki insuliny był mniejszy średnio o 12,2 U w grupie pacjentów przyjmujących IGlarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD (wynik istotny statystycznie, LSM = -12,2 [-14,8; -9,7]).

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany jakości życia (kwestionariusz TRIM-D) wykazały wyższość wnioskowanej technologii we wszystkich analizowanych domenach (wynik ogólny, obciążenie leczeniem, życie codzienne, leczenie cukrzycy, przestrzeganie zaleceń, zdrowie psychiczne). Najwyższe wyniki porównania GlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD otrzymano dla domeny dotyczącej leczenia cukrzycy (wzrost o 8,5 pkt.) i obciążenia leczeniem (wzrost o 7,0 pkt.).

Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD (badanie SoliMix)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja N	Komparator N	LSM [95%CI]	Wartość p
Kontrola glikemii	Zmiana HbA1c [%]	26	443	444	-0,24 [-0,39; -0,10]*	<0,001
	Zmiana FPG [mmol/l]				-0,91 [-1,47; -0,34]	bd
Zmiana masy ciała [kg]					-1,86 [-2,28; -1,43]	<0,001
Średnia całkowita dobową dawkę insuliny					-12,2 [-14,8; -9,7]	bd
Wynik ogólny					5,1 [3,7; 6,5]	bd
Obciążenie leczeniem					7,0 [4,8; 9,1]	bd

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja N	Komparator N	LSM [95%CI]	Wartość p
Jakość życia (kwestionariusz TRIM-D)	Życie ogólne				3,9 [1,7; 6,1]	bd
	Leczenie cukrzycy				8,5 [6,1; 10,8]	bd
	Przestrzeganie zaleceń				3,2 [1,4; 5,1]	bd
	Zdrowie psychiczne				3,4 [1,6; 5,2]	bd

Skróty: FPG – Stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasting plasma glucose*), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated hemoglobin*), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*)

* wynik dla hipotezy non-inferiority: LSM [97,5% CI] -0,24 [-0,41; -0,08], p<0,001

Po 26 tygodniach terapii docelowy poziom HbA1c <7% oraz <6,5% został osiągnięty przez istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie przyjmującej IGlarLixi + OAD. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7% wyniósł 42% w grupie stosującej IGlarLixi + OAD i 32% w grupie stosującej BiAsp 30 + OAD, natomiast poziom HbA1c <6,5% odnotowano w grupie 20% pacjentów stosujących IGlarLixi + OAD i 12% osób leczonych BiAsp 30 + OAD. Istotnie statystycznie wyższe odsetki pacjentów na korzyść wnioskowanej technologii osiągnięto także w przypadku docelowego poziomu HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała (28% vs 12%), HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała o >1 kg (32% vs 18%), HbA1c <7% bez hipoglikemii stopnia 2 wg ADA (40% vs 27%) oraz przy HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej hipoglikemii (19% vs. 7%).

Wyniki analizy skuteczności w zakresie ogólnej poprawy kontroli cukrzycy oceniano w oparciu o kwestionariusz GTEE (ang. *Global Treatment Effectiveness Evaluation*) na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów i lekarzy. Wykazano istotnie statystycznie lepsze rezultaty leczenia osiągane w grupie IGlarLixi + OAD w stosunku do BiAsp 30 + OAD zarówno w ocenie pacjentów, jak i lekarzy. Całkowitą lub wyraźną poprawę kontroli glikemii stwierdzono u znamiennego wyższego odsetka pacjentów leczonych IGlarLixi + OAD.

Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD (badanie SoliMix)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
Kontrola glikemii						
HbA1c < 7%	26	187/443 (42)	141/444 (32)	1,33 [1,12; 1,58]	10 [6; 25]	bd
HbA1c < 7% bez wzrostu masy ciała		122/433 (28)	55/444 (12)	2,22 [1,66; 2,97]	7 [5; 11]	<0,001
HbA1c < 7% bez wzrostu masy ciała o >1kg		141/443 (32)	79/444 (18)	1,79 [1,40; 2,28]	8 [6; 12]	bd
HbA1c < 7% bez hipoglikemii stopnia 2 wg ADA		175/443 (40)	118/444 (27)	1,49 [1,23; 1,80]	8 [6; 15]	bd
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej hipoglikemii		86/443 (19)	31/444 (7)	2,78 [1,88; 4,10]f	9 [6; 13]	<0,001
HbA1c <6,5%		90/443 (20)	53/444 (12)	1,70 [1,24; 2,33]	12 [8; 29]	bd
Zastosowanie terapii ratunkowej		8/443 (2)	10/444 (2)	0,80 [0,32; 2,01]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Poprawa kontroli cukrzycy oceniana przez pacjentów						
Całkowita lub wyraźna	26	342/425 (81)	266/420 (63)	1,27 [1,17; 1,39]	NNT = 6 [5; 9]	bd
Całkowita		117/425 (28)	63/420 (15)	1,84 [1,39; 2,42]	NNT = 8 [6; 15]	bd
Wyraźna		226/425 (53)	203/430 (48)	1,10 [0,96; 1,26]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
Zauważalna, ale ograniczona		62/425 (15)	97/420 (23)	0,63 [0,47; 0,84]	NNH = 11 [7; 30]	bd
Niedostrzegalna		20/425 (5)	52/420 (12)	0,38 [0,23; 0,63]	NNT = 14 [9; 26]	bd
Pogorszenie		1/425 (<1)	5/420 (1)	0,20 [0,02; 1,68]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Poprawa kontroli cukrzycy oceniana przez lekarza						
Całkowita lub wyraźna	26	352/425 (83)	273/420 (65)	1,27 [1,17; 1,38]	NNT = 6 [5; 9]	bd
Całkowita		127 (425 (30)	64/420 (15)	1,96 [1,50; 2,56]	NNT = 7 [5; 11]	bd

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
Wyraźna		225/425 (53)	209/420 (50)	1,06 [0,93; 1,21]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
Zauważalna, ale ograniczona		52/425 (12)	105/420 (25)	0,49 [0,36; 0,66]	NNH = 7 [5; 13]	bd
Niedostrzegalna		17/425 (4)	38/420 (9)	0,44 [0,25; 0,77]	NNT = 20 [12; 58]	bd
Pogorszenie		4/425 (1)	3/420 (1)	1,32 [0,30; 5,85]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd

Skróty: HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk)

Wyniki analizy w podgrupach

Analiza wyników dla populacji europejskiej, wykazała istotną statystycznie wyższą redukcję poziomu HbA1c po 26 tyg. o 0,3% na korzyść terapii IGLarLixi + OAD. W zakresie punktu końcowego: zmiana masy ciała wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii (spadek masy ciała o 2,26 kg).

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności w podgrupie: populacja europejska dla porównania IGLarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD (dane ciągłe, badanie SoliMix)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja N	Komparator N	MD LSM [95%CI]	Wartość p
Kontrola glikemii	Zmiana HbA1c [%]	26	189	193	-0,3 [-0,5; -0,1]	0,006*
	Zmiana masy ciała [kg]				-2,26 [-2,96; -1,55]	<0,001

Skróty: HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean), MD – średnia różnica (ang. Mean Difference)

*wartość p dla hipotezy non-inferiority <0,001

Analiza danych dychotomicznych wykazała istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% (44% vs 33%) w tym również docelowy poziom HbA1c bez wzrostu masy ciała (30% vs 14%) oraz bez wzrostu masy ciała i udokumentowanej hipoglikemii (22% vs 8%) na korzyść IGLarLixi + OAD. Szczegółowe wartości parametrów RR oraz NNT dla wspomnianych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności w podgrupie: populacja europejska dla porównania IGLarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD (dane dychotomiczne, badanie SoliMix)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
Kontrola glikemii	HbA1c < 7%	26	83/189 (44)	64/193 (33)	1,32 [1,02; 1,71]	10 [5; 96]	bd
	HbA1c < 7% bez wzrostu masy ciała		56/189 (30)	27/193 (14)	2,12 [1,40; 3,20]	7 [5; 14]	<0,001
	HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej hipoglikemii		41/189 (22)	16/193 (8)	2,62 [1,52; 4,50]	8 [5; 16]	<0,001

Skróty: HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk)

Otrzymane wyniki analizy w podgrupach są zbieżne z wynikami analizy głównej i potwierdzają skuteczność analizowanej terapii w tej grupie chorych.

Wnioskodawca nie odnalazł dodatkowych publikacji dotyczących analizy pacjentów w podgrupach.

Porównanie bezpośrednie IGLarLixi ± OAD vs LAA ± OAD

W 30-tygodniowym okresie obserwacji analiza wyników porównania bezpośredniego IGLarLixi ± OAD vs LAA ± OAD wykazała istotnie statystyczną przewagę IGLarLixi ± OAD nad IGLar ± OAD w zakresie redukcji poziomu

HbA1c względem wartości wyjściowych, kontroli poposiłkowego skoku glikemii, kontroli 2-godzinnej PPG oraz 7-punktowego SMPG. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami odnotowano w zakresie redukcji poziomu FPG.

U pacjentów leczonych IGLarLixi ± OAD zaobserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych. Grupa pacjentów stosujących IGLar ± OAD wykazywała przyrost średniej masy ciała. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie wzrostu średniej całkowitej dawki insuliny.

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD (dane ciągłe, badanie LixiLan-L)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja N	Komparator N	LSM [95%CI]	Wartość p
Kontrola glikemii	Zmiana HbA1c [%]	30	366	365	-0,5 [-0,6; -0,4]	<0,0001
	Zmiana poposiłkowego skoku glikemii (ang. excursion) 2 godziny po posiłku [mmol/l]		329	336	-3,4 [-3,9; -2,9]	<0,0001
	Zmiana 2-godzinnej PPG [mmol/l]		332	340	-3,3 [-3,9; -2,8]	bd
	Zmiana FPG [mmol/l]		364	364	0,1 [-0,2; 0,4]	0,495
	Zmiana 7-punktowego SMPG [mmol/l]		323	320	-0,9 [-1,2; -0,6]	<0,0001
Zmiana masy ciała [kg]		30	366	365	-1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001
Średnia całkowita dobową dawką insuliny		30	366	365	-0,3 [-1,8; 1,3]	0,736
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Skróty: FPG – Stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasting plasma glucose*), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated hemoglobin*), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*), MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*), PPG – Stężenie glukozy po posiłku (*Postprandial plasma glucose*), SMPG – samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. *self-monitored plasma glucose*)

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii wykazały istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c w przypadku pacjentów stosujących terapię IGLarLixi ± OAD. Przewagę terapii wnioskowanej nad IGLar ± OAD wykazano także w przypadku pozostałych punktów końcowych: odsetka pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% oraz ≤6,5%, odsetka pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała, HbA1c <7% bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii, oraz HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała i udokumentowanej objawowej hipoglikemii. Zastosowania terapii ratunkowej wymagał statystycznie mniejszy odsetek pacjentów w grupie leczonej IGLarLixi ± OAD w porównaniu do IGLar ± OAD.

Tabela 23 Wyniki analizy skuteczności dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD (dane dychotomiczne, badanie LixiLan-L)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Kontrola glikemii	HbA1c < 7%	30	201/366 (55)	108/365 (30)	1,86 [1,54; 2,23]	4 [4; 6]	<0,0001
	HbA1c < 7% bez wzrostu masy ciała		125/366 (34)	49/365 (13)	2,54 [1,89; 3,42]	5 [4; 7]	<0,0001
	HbA1c <7% bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii		116/366 (32)	68/365 (19)	1,70 [1,31; 2,21]	8 [6; 15]	bd
	HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii		73/366 (20)	33/365 (9)	2,21 [1,50; 3,24]	10 [7; 18]	<0,0001
	HbA1c ≤6,5%		124/366 (34)	52/365 (14)	2,38 [1,78; 3,18]	6 [4; 8]	<0,0001
Zastosowanie terapii ratunkowej		30	10/366 (3)	22/365 (6)	0,45 [0,22; 0,94]	31 [16; 297]	bd
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNT/NNH (95% CI)	Wartość p

Skróty: HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated hemoglobin*), NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *Number Needed to Harm*), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. *Number Needed To Treat*), RD – Różnica ryzyka (ang. *Risk Difference*), RR – Ryzyko względne (ang. *Relative Risk*)

Wyniki analizy w podgrupach

Badanie LixiLan-L obejmowało analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowych cech pacjentów (poziomu HbA1c, BMI, czasu trwania T2DM, rasy, wieku, płci, terapii MET przed badaniem, liczby przyjmowanych OAD przed badaniem).

Otrzymane dane świadczą, iż efekt terapeutyczny jest niezależny od analizowanej cechy pacjentów i spójny z wynikami analizy głównej. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami stwierdzono w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c < 7% oraz 2-godzinnego PPG. Odnotowano większe korzyści z terapii IGLarLixi w podgrupie z wyjściowym poziomem HbA1c ≥ 8% niż w podgrupie z HbA1c < 8% oraz większą poprawę w zakresie 2-godzinnego PPG po zastosowaniu IGLarLixi + OAD w podgrupie pacjentów z BMI < 30 kg/m² niż w podgrupie z BMI ≥ 30 kg/m². Wyniki świadczą o przewadze IGLarLixi + OAD nad IGLar + OAD. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała wskazują, iż terapia IGLar ± OAD pozwala na uzyskanie korzystnych efektów zdrowotnych w zakresie redukcji masy ciała niezależnie od analizowanych cech populacji w kontekście wyjściowego poziomu HbA1c, czasu trwania T2DM, wyjściowego BMI oraz wieku pacjentów. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wzrostu całkowitej dobowej dawki insuliny w obu analizowanych grupach niezależnie od wyjściowego BMI oraz czasu trwania T2DM. Istotną statystycznie interakcję zaobserwowano dla podgrup wyodrębnionych w oparciu o wyjściową wartość HbA1c.

Tabela 24 Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI (badanie LixiLan-L)

Podgrupa		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	LSM [95%CI]	Wartość p	Wartość p dla interakcji
Zmiana HbA1c [%]							
Wyjściowe HbA1c	<8%	30	165	163	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	1,00
	>8%		199	201	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	
Czas trwania T2DM	<10lat		166	150	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	1,00
	>10lat		198	213	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	
BMI	<30 kg/m ²		155	156	-0,6 [-0,80; -0,40]	<0,0001	0,488
	≥30 kg/m ²		209	208	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	
Rasa	Biała		Bd	bd	-0,52 [-0,65; -0,40]	bd	0,900
	Czarna		Bd	bd	-0,45 [-0,98; 0,08]	bd	
	Azjatycka	Bd	bd	-0,37 [-1,10; 0,37]	bd		

Podgrupa		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	LSM [95%CI]	Wartość p	Wartość p dla interakcji
[Redacted]	[Redacted]	30	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
Zmiana 2-godzinnego PPG [mmol/l]							
Wyjściowe HbA1c	<8%	30	152	151	-3,8 [-4,78; -2,82]	<0,0001	0,322
	≥8%		180	189	-3,1 [-4,08; -2,12]	<0,0001	
Czas trwania T2DM	<10 lat		151	138	-3,0 [-3,98; -2,02]	<0,0001	0,348
	≥10 lat		181	201	-3,6 [-4,38; -2,82]	<0,0001	
BMI	<30 kg/m ²		135	143	-4,2 [-5,18; -3,22]	<0,0001	0,028
	≥30 kg/m ²		197	197	-2,8 [-3,58; -2,02]	<0,0001	
Wiek [lata]	≥65	98	115	-3,9 [-5,08; -2,72]	<0,001	0,332	
	<65	234	225	-3,2 [-3,98; -2,42]	<0,001		
Zmiana FPG [mmol/l]							
Wyjściowe HbA1c	<8%	30	165	163	-0,3 [-0,89; 0,29]	0,370	0,06
	≥8%		199	201	0,5 [-0,09; 1,09]	0,080	
Czas trwania T2DM	<10 lat		166	150	-0,3 [-0,89; 0,29]	0,352	0,06
	≥10 lat		198	213	0,5 [-0,09; 1,09]	0,067	
BMI	<30 kg/m ²		155	156	0,1 [-0,49; 0,69]	0,739	0,814
	≥30 kg/m ²		209	208	0,2 [-0,39; 0,79]	0,516	
Wiek [lata]	≥65	110	118	0,5 [-0,28; 1,28]	0,14	0,301	
	<65	254	246	-0,04 [-0,43; 0,51]	0,856		
Zmiana 7-punktowego SMPG [mmol/l]							
Wiek [lata]	≥65	30	98	106	-1,3 [-1,89; -0,71]	<0,001	0,166
	<65		225	214	-0,8 [-1,19; -0,41]	<0,001	

Skróty: BMI – Wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*), FPG – Stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasting plasma glucose*), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated hemoglobin*), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean*), MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*), MET – metformina, OAD – Doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. *Oral Antidiabetic Drug*), PPG – Stężenie glukozy po posiłku (ang. *Postprandial plasma glucose*), SMPG – samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. *self-monitored plasma glucose*), SMPG – samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. *self-monitored plasma glucose*), T2DM – Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*)

W badaniu LiliLan-L wykazano istotność statystyczną dla wszystkich przedstawionych wyników w zakresie kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD w zależności od: wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25 Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD (dane ciągłe) – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1ca, czasu trwania T2DM oraz BMI (badanie LixiLan-L)

Podgrupa	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja		Komparator		LSM [95% CI]	Wartość p dla interakcji	Wartość p dla interakcji	
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]				
Zmiana HbA1c									
HbA1c podczas skriningu*	≤8%	30	97	-1,09 (0,10)	94	-0,53 (0,10)	-0,56 [-0,80; -0,31]	<0,0001	0,301
	8%<HbA1c≤9%		159	-1,44 (0,09)	157	-1,03 (0,09)	-0,41 [-0,59; -0,22]	<0,0001	
	>9%		69	-2,41 (0,12)	80	-1,75 (0,11)	-0,66 [-0,93; -0,39]	<0,0001	
Zmiana masy ciała [kg]									
Wyjściowe HbA1c	<8%	30	166	-0,8 (bd)	163	1,0 (bd)	-1,7 (0,3)	<0,0001	bd
	≥8%		199	-0,3 (bd)	202	0,7 (bd)	-1,1 (0,3)	<0,0001	bd
Czas trwania T2DM	<10 lat		166	-0,6 (bd)	150	0,9 (bd)	-1,5 (0,3)	<0,0001	bd
	≥10 lat		199	-0,4 (bd)	214	0,8 (bd)	-1,2 (0,3)	<0,0001	bd
BMI	<30 kg/m ²		155	-0,1 (bd)	156	1,1 (bd)	-1,1 (0,3)	0,001	bd
	≥30 kg/m ²		210	-0,9 (bd)	209	0,7 (bd)	-1,5 (0,3)	<0,0001	bd
Wiek [lata]	≥65		110	-1,2 (2,8)	119	0,6 (2,5)	-1,8 (0,4)	<0,001	bd
	<65		225	-0,2 (3,3)	246	1,0 (2,8)	-1,2 (0,3)	<0,001	bd

Skróty: bd – brak danych, BMI – Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean), T2DM – Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus), SE – błąd standardowy (standard error)

W badaniu LixiLan-L w podgrupach nie wykazano istotnych statystycznie wyników w odniesieniu do dawki insuliny dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD w zależności od: wyjściowego HbA1ca, czasu trwania T2DM, BMI oraz wyjściowego HbA1c. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do dawki insuliny dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD (dane ciągłe) – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM, BMI oraz wyjściowego HbA1c (badanie LixiLan-L)

Podgrupa	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja		Komparator		MD [95% CI]*	Wartość p dla interakcji	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
Dawka insuliny IGlar [U] w 30 tyg.								
Wyjściowe HbA1c	<8%	30	165	45,6 (12,1)	163	44,8 (13,2)	0,80 [-1,94; 3,54]	0,100
	≥8%		200	45,8 (13,5)	202	48,1 (11,8)	-2,30 [-4,78; 0,18]	
Czas trwania T2DM	<10 lat		166	46,4 (12,8)	150	48,6 (12,4)	-2,20 [-4,98; 0,58]	0,266
	≥10 lat		199	45,1 (12,9)	214	45,2 (12,4)	-0,10 [-2,54; 2,34]	
BMI	<30 kg/m ²		155	40,6 (12,4)	156	42,8 (12,7)	-2,20 [-4,99; 0,59]	0,229
	≥30 kg/m ²		210	49,5 (11,9)	209	49,5 (11,6)	0,00 [-2,25; 2,25]	
Dawka insuliny IGlar [U/d] w 30 tyg.								
HbA1c podczas skriningu	≤8%	30	97	48 (12)	94	44 (12)	4,00 [0,60; 7,40]	0,034
	8%<HbA1c≤9%		161	46 (13)	158	47 (12)	-1,00 [-3,74; 1,74]	
	>9%		69	47 (12)	81	49 (12)	-2,00 [-5,85; 1,85]	

Skróty: BMI – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), MD – różnica średnich (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation), T2DM – Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

* Wyniki dotyczą populacji pacjentów, którzy ukończyli 30-tyg. okres leczenia i u których nie zastosowano terapii ratunkowej

W badaniu wykazano istotne statystycznie wyniki w podgrupach w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27 Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD (dane dychotomiczne) – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI (badanie LixiLan-L)

Podgrupa	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	Wartość dla interakcji	
Odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c <7%								
Wyjściowe HbA1c	<8%	30	112/166 (67)	74/163 (45)	1,49 [1,22; 1,81]	5 [4; 9]	<0,0001	0,005
	≥8%		89/200 (45)	34/202 (17)	2,64 [1,88; 3,73]	4 [3; 6]	<0,0001	
HbA1c podczas skriningu	<8%		72/97 (74)	35/94 (37)	1,99 [1,50; 2,66]	3 [2; 5]	bd	0,601
	8%<HbA1c≤9%		88/161 (55)	50/158 (32)	1,73 [1,32; 2,26]	5 [3; 9]	bd	

Podgrupa		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	Wartość dla interakcji
Czas trwania T2DM	>9%		36/69 (52)	19/81 (24)	2,22 [1,41; 3,50]	4 [3; 8]	bd	0,121
	<10 lat		94/168 (56)	53/150 (35)	2,64 [1,88; 3,73]	5 [4; 11]	<0,0001	
	≥10 lat		108/199 (54)	55/214 (26)	2,11 [1,63; 2,74]	4 [3; 6]	<0,0001	
BMI	<30 kg/m ²		91/156 (58)	43/156 (28)	2,11 [1,63; 2,74]	4 [3; 5]	<0,0001	0,223
	≥30 kg/m ²		110/210 (52)	65/209 (31)	1,68 [1,33; 2,14]	5 [4; 9]	<0,0001	
Wiek	≥65		57/110 (52)	25/119 (21)	2,47 [1,67; 3,65]	4 [3; 6]	<0,0001	0,082
	<65		143/254 (56)	83/246 (34)	1,67 [1,36; 2,05]	5 [4; 8]	<0,0001	

Skróty: BMI – hemoglobina glukowana (ang. *glycated hemoglobin*), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. *Glycated hemoglobin*), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. *Number Needed To Treat*), RR – Ryzyko względne (ang. *Relative Risk*), T2DM – Cukrzyca typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*)

Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD

Kontrola glikemii wskazała istotnie wyższą skuteczność terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu z IDegAsp ± OAD w zakresie redukcji poziomu HbA1c oraz odsetka pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% oraz ≤6,5%. Różnica pomiędzy IGlarLixi ± OAD a IDegAsp ± OAD w zakresie redukcji poziomu HbA1c była istotna klinicznie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie redukcji poziomu FPG. Wykazano istotną statystycznie większą redukcję średniej masy ciała uzyskaną w przypadku wnioskowanej technologii (różnica pomiędzy grupami wyniosła 1,7 kg).

Tabela 28 Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	MD/RR [95%CI]
Kontrola glikemii	Zmiana HbA1c [%]	26-30	MD = -0,47 [-0,67; -0,27]
	Zmiana FPG [mmol/l]		MD = -0,23 [-0,76; 0,30]
	HbA1c <7%		RR = 1,69 [1,26; 2,27]
	HbA1c ≤ 6,5%		RR = 1,87 [1,18; 2,96]
Zmiana masy ciała [kg]		26-30	MD = -1,73 [-2,40; -1,06]

Skróty: FPG – stężenie glukozy na czczo (ang. *Fasting plasma glucose*), HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*), MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), RR – Ryzyko względne (ang. *Relative Risk*)

Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD

Analiza kontroli glikemii wskazała istotnie wyższą skuteczność terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus 1x/d ± OAD w zakresie redukcji poziomu HbA1c oraz odsetka pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% oraz ≤6,5%. Terapia IGlarLixi ± OAD skutkowała istotnie statystyczną, większą redukcją FPG na korzyść IGlarLixi ± OAD. Porównanie terapii w zakresie zmiany masy ciała wykazało istotną statystycznie większą redukcję średniej masy ciała w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (różnica pomiędzy grupami wyniosła 1,3 kg). W zakresie punktów końcowych dotyczących dawkowania insuliny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Z uwagi na inny sposób raportowania danych w badaniach dla komparatora uwzględnionych w porównaniu pośrednim, przedstawiono wyniki analizy wrażliwości obejmujące wyniki, w których sposób raportowania danych był zbliżony do badania dla ocenianej interwencji. Szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wnioskodawcy (Aneks A.2.3). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami co jest zgodne z analizą główną.

Tabela 29 Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI+bolus 1x/d ± OAD

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	MD/RR [95%CI]
Kontrola glikemii	Zmiana HbA1c [%]	24-26	MD = -0,44 [-0,63; -0,24]
	Zmiana FPG [mmol/l]		MD = -0,77 [-1,50; -0,04]
	HbA1c <7%		RR = 1,62 [1,22; 2,15]
	HbA1c ≤ 6,5%		RR = 1,98 [1,15; 3,40]
Zmiana masy ciała [kg]		24-26	MD = -1,30 [-1,91; -0,69]
Dawka insuliny	Zmiana średniej dobowej dawki insuliny [U]	24-26	MD = -6,26 [-14,30; 1,78]
	Zmiana średniej dobowej dawki insuliny [U] (analiza wrażliwości)	24-26	MD = -2,10 [-8,40; 4,20]

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*), MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), RR – Ryzyko względne (ang. *Relative Risk*)

Zestawienie wyników porównań BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD oraz IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

W analizie przedstawiono wyniki porównania BI + bolus 3x/d ± OAD względem MIX ± OAD (badanie Rosenstock 2008) oraz wyniki porównania IGlarLixi + OAD względem MIX + OAD (SoloMix). W związku z istotną heterogenicznością ww. badań porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus 3x/d ± OAD przez wspólną grupę referencyjną uznano za niewłaściwe. Wyniki badania Rosenstock 2008 przedstawiono w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym, natomiast wyniki badania SoloMix obejmują 26 tygodniowy czas trwania badania.

Wykazano istotną statystycznie redukcję poziomu HbA1c na korzyść schematu BI + bolus 3x/d ± OAD i/lub terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD, istotną statystycznie różnicę w zakresie masy ciała, średnio o blisko 2 kg względem terapii mieszkankami insulinowymi w przypadku zastosowania IGlarLixi ± OAD oraz około 12 IU niższą średnią dobową dawkę insuliny na korzyść terapii wnioskowanej.

Tabela 30 Wyniki skuteczności dla porównania terapii BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD oraz IGlarLixi vs MIX ± OAD (dane ciągłe)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	Porównywane interwencje	MD [95%CI]	LSM [95%CI]
Redukcja poziomu HbA1c	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	-0,22 [0,41; -0,04]	-
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	-	-0,24 [0,39; -0,10]
Zmiana masy ciała	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	0,50 [-0,45; 1,45]*	-
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	-	-1,86 [-2,28; 1,43]
Zmiana dawki insuliny	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	23,00 [5,93; 40,07]**	-
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	-	-12,2 [-14,8; 9,7]

Skróty: BI – insulina bazalna, HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), MIX – mieszanka insulinowa (ang. *premixed insulin*), OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. *oral antidiabetic drug*)
*obliczenia własne wnioskodawcy

**obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie wyników końcowych, wynoszących dla BI + bolus 3x [średnia (SD)]: 146 (85); dla MIX = 123 (69)

W zakresie kontroli glikemii, analiza skuteczności wykazała zwiększający się odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c na korzyść schematu BI + bolus 3x/d ± OAD i/lub terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD. Szczegółowe wartości parametrów RR i NNT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31 Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania terapii BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD oraz IGlarLixi vs MIX ± OAD (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	Porównywane interwencje	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
HbA1c < 7%	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,28 [1,07; 1,54]	7 [4; 24]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	1,33 [1,12; 1,58]	10 [6; 25]
HbA1c ≤ 6,5%	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,42 [1,09; 1,87]	7 [4; 27]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	1,70 [1,24; 2,33]	1,70 [1,24; 2,33]

Skróty: BI – insulina bazalna, HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), MIX – mieszanka insulinowa (ang. premixed insulin), NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. number needed to treat), OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. oral antidiabetic drug), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Wyniki analizy skuteczności pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej włączonych do analizy dodatkowej: ENSURE (Candido 2021), Star.ro (Guja 2021) oraz Kis 2021

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące skuteczności, pochodzące z badań ENSURE, Star.ro oraz Kis 2021, w zakresie omawianych punktów końcowych.

W badaniu ENSURE (Candido 2021), w 6 miesięcznym okresie obserwacji, udział wzięło 675 pacjentów, 454 z nich (67%) leczonych było we wcześniejszych etapach insulinią bazową. Analizę skuteczności przeprowadzono w grupie 184 pacjentów. Wyniki skuteczności (N=184) wskazują, że terapia iGlarLixi powoduje istotną statystycznie redukcję HbA1c względem wartości wyjściowych o -0,77 punktu procentowego po 6 miesiącach oraz o -0,92 punktu procentowego u pacjentów leczonych schematami zgodnymi z ChPL. Analiza wyników wykazała także istotny statystycznie spadek masy ciała o 1,21 kg względem wartości wyjściowej, podczas gdy dobową dawkę iGlarLixi została zwiększona o 5,14 U.

W 24 tygodniowym okresie obserwacji badania Star.ro (Guja 2021) udział wzięło 808 dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, 473 z nich (58,6%) poddano wcześniejszemu leczeniu insulinią bazową. Wyniki podobnie jak w badaniu ENSURE wskazały na istotne statystycznie obniżenie HbA1c w porównaniu do wartości z początku terapii. W całej badanej grupie odnotowano redukcje HbA1c o -1,4%, z czego o -1,8% w podgrupie leczonej uprzednio OAD i o -0,9% w podgrupie leczonej insulinią bazową. Docelową wartość HbA1c <7,5% uzyskano u 42% pacjentów. Analiza wyników, podobnie jak w badaniu ENSURE wykazała istotny statystycznie spadek masy ciała o średnio 1,6 kg.

Natomiast skuteczność stosowania iGlarLixi analizowano przez okres 26 tygodni badania Kis 2021. 71 pacjentów (20%) stanowiło populację leczoną wcześniej insulinią bazową. Wśród wszystkich uczestników badania (353 pacjentów) redukcję HbA1c o ≥1 punkt procentowy uzyskano u 60,9% pacjentów (niezależnie od wcześniejszej terapii przeciwcukrzycowej). W badanej grupie zaobserwowano także istotną statystycznie redukcję we wszystkich analizowanych parametrach odnoszących się do kontroli glikemii względem wartości początkowych, która dla zmiany HbA1c wynosiła -1,6%, FPG -2,1 mmol/l, zaś dla PPG -2,8 mmol/l. Docelowe wartości HbA1c <7% uzyskano u 34,8% w populacji ogólnej oraz u 29,6% w populacji leczonej wcześniej insulinią bazową.

Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 32 Wyniki skuteczności iGlarLixi na podstawie badań RWD

Punkt końcowy	ENSURE (Candido 2021) okres obserwacji 6 mies.		Star.ro (Guja 2021) okres obserwacji 24 tyg.		Kis 2021 okres obserwacji 26 tyg.	
	N	Wynik [95% CI]	N	Wynik (p)	N	Wynik [95% CI]
Zmiana HbA1c względem baseline [%]	184	-0,77 [-1,00; -0,54]	808	populacja ogólna - 1,4 (p<0,0001)	353	-1,6 [-1,70; -1,41]; p<0,001
			473	populacja po BI - 0,9 (<0,0001)*		
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy HbA1c <7%	-	bd	-	bd	353	populacja ogólna: 34,8
					71	populacja po BI: 29,6

Punkt końcowy	ENSURE (Candido 2021) okres obserwacji 6 mies.		Star.ro (Guja 2021) okres obserwacji 24 tyg.		Kis 2021 okres obserwacji 26 tyg.	
	N	Wynik [95% CI]	N	Wynik (p)	N	Wynik [95% CI]
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy HbA1c $\leq 7,5\%$	-	bd	808	42,3	-	bd
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję HbA1c o $\geq 1\%$	-	bd	-	bd	353	60,9 [55,6; 66,0]
Zmiana FPG względem baseline [mmol/l]	-	bd	808	-3,1	353	-2,1 [-2,32; -1,85]; p<0,001
Zmiana PPG względem baseline [mmol/l]	-	bd	-	bd	353	-2,8 [-3,07; -2,56]; p<0,001
Średnia zmiana masy ciała względem baseline [kg]	184	bd	808	-1,6	353	-2,32 [-2,92; -1,72]; p<0,001
Średnia zmiana dawki IGLarLixi względem baseline [U]	184	bd	808	10,7/14,9	353	IGlar: 14,9 [13,75;16,12] Lixi: 6,0 [5,56; 6,48]

Skróty: bd – brak danych, BI – insulina bazowa, HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycosylated hemoglobin), FPG – stężenie glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose), PPG – stężenie glukozy po posiłku (ang. postprandial plasma glucose)

* wartość p podana w analizach wnioskodawcy (p<0,0001), pochodząca z abstraktu konferencyjnego Guja 2021, różni się od wartości p podanej w publikacji pełnotekstowej Bala 2022 (p<0,001)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD

Analiza bezpieczeństwa przedstawia wyniki porównujące IGLarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD w kontekście ryzyka pojawienia się hipoglikemii oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Wykazano, że terapia IGLarLixi ± OAD związana jest z niższym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemicznych w porównaniu z BiAsp + OAD (RR=0,74 [0,62; 0,88]). Odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii był istotnie niższy w grupie IGLarLixi + OAD. Odnotowano niższe odsetki pacjentów zgłaszających epizody hipoglikemii stopnia 1. (26% vs 39%) i 2. (6% vs 13%) na korzyść terapii wnioskowanej.

Ryzyko nocnych hipoglikemii występujących pomiędzy 00:00 a 6:00 było istotnie niższe w grupie IGLarLixi + OAD niż w ramieniu BiAsp + OAD. W zakresie hipoglikemii nocnych ogółem oraz poziomu 1. wg ADA występujących podczas snu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w występowaniu ciężkiej hipoglikemii, żaden pacjent nie doświadczył ciężkiej hipoglikemii nocnej. Szczegółowe wyniki dotyczące ryzyka hipoglikemii przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją i komparatorem w kontekście zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń ciężkich oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia i zgonu. Wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych i nudności na niekorzyść terapii IGLarLixi + OAD.

Tabela 33 Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii i zdarzeń niepożądanych dla porównania IGLarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD (dane dychotomiczne, badanie SoliMix)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]	RD/ NNT/ NNH [95%CI]
Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ogółem	26	138/442 (31)	187/441 (42)	0,74 [0,62; 0,88]	NNT = 9 [6; 21]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)		114/442 (26)	170/441 (39)	0,67 [0,55; 0,81]	NNT = 8 [6; 16]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)		28/442 (6)	57/441 (13)	0,49 [0,32; 0,76]	NNT =16 [10; 37]
	Ciężka hipoglikemia		1/442 (<1)	2/441 (1)	0,50 [0,05; 5,48]	RD = -0,002 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]	RD/ NNT/ NNH [95%CI]
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem)	Hipoglikemia ogółem	26	56/442 (13)	76/441 (17)	0,74 [0,53; 1,01]	RD = -0,05 [-0,09; 0,001]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)		50/442 (11)	64/441 (15)	0,78 [0,55; 1,10]	RD = -0,03 [-0,08; 0,01]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)		8/442 (2)	21/441 (5)	0,38 [0,17; 0,85]	NNT = 34 [19; 165]
	Objawowa hipoglikemia		36/442 (8)	57/441 (13)	0,63 [0,42; 0,94]	NNT= 21 [12; 135]
	Ciężka hipoglikemia		0/442 (0)	0/441 (0)	-	-
Hipoglikemia nocna (pomiędzy godziną 00:00 a 06:00)	Hipoglikemia ogółem	26	30/442 (7)	52/441 (12)	0,58 [0,37; 0,88]	NNT = 20 [12; 85]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)		24/442 (5)	39/441 (9)	0,61 [0,38; 1,003]	NNT = 30 [15; 4047]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)		5/442 (1)	15/441 (3)	0,33 [0,12; 0,91]	NNT = 45 [24; 321]
	Objawowa hipoglikemia		21/442 (5)	46/441 (10)	0,46 [0,28; 0,75]	NNT = 18 [11; 46]
	Ciężka hipoglikemia		0/442 (0)	0/441 (0)	-	-
AE ogólne	AE ogółem	26	144/442 (33)	122/441 (28)	1,18 [0,96; 1,44]	0,05 [-0,01; 0,11]
	SAE ogółem		12/442 (3)	13/441 (3)	0,92 [0,42; 2,00]	-0,002 [-0,02; 0,02]
	AE prowadzące do zgonu		0/442 (0)	2/441 (<1)	0,20 [0,01; 4,14]	-0,005 [-0,01; 0,003]
	AE prowadzące do przerwania leczenia		4/442 (1)	4/441 (1)	1,00 [0,25; 3,96]	0,00002 [-0,01; 0,01]
Szczegółowe AE	Zapalenie części nosowej gardła	26	12/422 (3)	14/441 (3)	0,86 [0,40; 1,83]	-0,005 [-0,03; 0,02]
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		46/442 (10)	10/441 (2)	4,59 [2,35; 8,98]	NNH = 12 [8; 20]
	Nudności		34/442 (8)	0/441 (0)	68,84 [4,23; 1119,41]	NNH = 13 [9; 19]
	Wymioty		5/442 (1)	1/441 (<1)	4,99 [0,59; 42,53]	0,01 [-0,002; 0,02]
	Biegunka		4/442 (1)	5/441 (1)	0,80 [0,22; 2,95]	-0,002 [-0,02; 0,01]

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*), NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (*number needed to harm*), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. *Number Needed To Treat*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – Ryzyko względne (ang. *Relative Risk*)

Tabela 34 Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD (dane ciągłe, badanie SoliMix)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja		Komparator		RR [95%CI]
			n/N (%)	Częstość [epizody/PY]	n/N (%)	Częstość [epizody/PY]	
Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ogółem	26	138/442 (31)	2,63	187/441 (42)	3,90	0,67 [0,49; 0,91]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)		114/422 (26)	2,03	170/441 (39)	2,83	0,71 [0,52; 0,99]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)		28/442 (6)	0,25	57/441 (13)	0,56	0,40 [0,23; 0,71]
	Ciężka hipoglikemia		1/442 (<1)	0	2/441 (1)	0,01	0,49 [0,04; 5,40]
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem)	Hipoglikemia ogółem	26	56/442 (13)	0,74	76/441 (17)	1,07	0,74 [0,46; 1,20]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)		50/442 (11)	0,65	64/441 (15)	0,73	0,94 [0,56; 1,57]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)		8/442 (8)	0,04	21/441 (5)	0,17	0,28 [0,11; 0,71]
	Objawowa hipoglikemia		0/442 (0)	0,35	57/441 (13)	0,71	0,52 [0,30; 0,89]
Hipoglikemia nocna (pomiędzy godziną 00:00 a 06:00)	Hipoglikemia ogółem	26	30/442 (7)	0,23	52/441 (12)	0,57	0,41 [0,24; 0,72]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)		24/442 (5)	0,17	39/441 (9)	0,38	0,44 [0,24; 0,83]
	Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)		21/442 (5)	0,03	15/441 (10)	0,10	0,30 [0,10; 0,88]
	Objawowa hipoglikemia		0/442 (0)	0,17	0/441 (0)	0,50	0,33 [0,18; 0,62]

Skróty: RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk)

Analiza w podgrupach

Analiza w podgrupie pacjentów populacji europejskiej nie wykazała istotnych statystycznie wyników w zakresie analizowanych punktów końcowych. Odnotowano niższe ryzyko epizodów hipoglikemicznych u chorych leczonych IGLarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD jednak wynik ten nie był istotny statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wykazała (podobnie jak w analizie głównej) istotnie wyższe ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz nudności na niekorzyść pacjentów przyjmujących IGLarLixi + OAD.

Tabela 35 Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii oraz zdarzeń niepożądanych dla porównania IGLarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD – analiza w podgrupie: populacja europejska (badanie SoliMix)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]	RD/ NNT/ NNH [95%CI]
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)	26	45/189 (24)	60/191 (31)	0,76 [0,54; 1,05]	-0,08 [-0,17; 0,01]
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)		14/189 (7)	19/191 (10)	0,74 [0,38; 1,44]	-0,03 [-0,08; 0,03]
Ciężka hipoglikemia		0/189 (0)	1/191 (1)	0,34 [0,01; 8,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]
AE ogólne	26	144/442 (33)	122/441 (28)	1,18 [0,96; 1,44]	0,05 [-0,01; 0,11]

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]	RD/ NNT/ NNH [95%CI]
Szczegółowe AE	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26	17/189 (9)	1/191 (1)	17,18 [2,31; 127,80]	NNH = 11 [7; 23]
	Nudności		13/189 (7)	0/191 (0)	27,28 [1,63; 455,70]	NNH = 14 [9; 31]
	Wymioty		1/189 (1)	0/191 (0)	3,03 [0,12; 73,95]	0,01 [-0,01; 0,02]
	Biegunka		0/189 (0)	1/191 (1)	0,34 [0,01; 8,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. Adverse Event), NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk)

Porównanie bezpośrednie IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia IGlarLixi ± OAD nie powoduje wzrostu ryzyka hipoglikemii w stosunku do terapii IGlar ± OAD. W ciągu 30 tygodni obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka hipoglikemii we wszystkich analizowanych punktach końcowych. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach. Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego (17% vs 8%), nudności (10% vs 1%), wymiotów (4% vs 1%), oraz częstsze zaburzenia układu nerwowego (11% vs 5%)⁷ na niekorzyść wnioskowanej technologii.

Tabela 36 Profil bezpieczeństwa terapii IGlarLixi w porównaniu do IGlar u pacjentów z T2DM w badaniu LixiLan-L (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]*	RD/ NNT/ NNH* [95%CI]
Ryzyko hipoglikemii	Objawowa udokumentowana hipoglikemia (SMPG ≤3,9 mmol/l)	30	146/365 (40)	155/365 (42)	0,94 [0,79; 1,12]	-0,02 [-0,10; 0,05]
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Ciężka objawowa hipoglikemia		4/365 (1)	1/365 (<1)	4,00 [0,45; 35,62]	0,01 [-0,004; 0,02]
AE ogólne	TEAE ogółem	30	195/365 (53)	191/365 (52)	1,02 [0,89; 1,17]	0,01 [-0,06; 0,08]
	SAE ogółem		20/365 (5)	18/365 (5)	1,11 [0,60; 2,07]	0,01 [-0,03; 0,04]
	TEAE prowadzące do zgonu		1/365 (<1)	2/365 (1)	0,50 [0,05; 5,49]	-0,003 [-0,01; 0,01]
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia		10/365 (3)	3/365 (1)	3,33 [0,92; 12,01]	NNH = 52 [26; 24516]
Szczegółowe AE	Infekcje i infestacje	30	98/365 (27)	112/365 (31)	0,88 [0,70; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,03]

⁷ Według AKL wnioskodawcy: że w grupie IGlarLixi ± OAD u większego odsetka chorych występowały choroby układu nerwowego wyjściowo [REDACTED] (AKL w rozdz. 5.2.6, s. 68)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]*	RD/ NNT/ NNH* [95%CI]
występujące u ≥5% pacjentów	Zaburzenia układu Nerwowego		39/365 (11)	19/365 (5)	2,05 [1,21; 3,48]	NNH = 18 [10; 63]
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		62/365 (17)	29/365 (8)	2,14 [1,41; 3,24]	NNH = 11 [7; 23]
	Nudności		38/365 (10)	2/365 (1)	19,00 [4,62; 78,17]	NNH = 10 [7; 15]
	Zaprzestanie leczenia z powodu nudności		4/365 (1)	0/365 (0)	9,00 [0,49; 166,56]	0,01 [-0,001; 0,02]
	Wymioty		13/365 (4)	2/365 (1)	6,50 [1,48; 28,60]	NNH = 33 [19; 103]
	Zaprzestanie leczenia z powodu wymiotów		0/365 (0)	0/365 (0)	-	-
	Biegunka		16/365 (4)	10/365 (3)	1,60 [0,74; 3,48]	0,02 [-0,01; 0,04]
	Zaprzestanie leczenia z powodu biegunki		0/365 (0)	0/365 (0)	-	-

Skróty: NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub unknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse events), SMPG – samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. self-monitored plasma glucose), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)

* obliczenia własne wnioskodawcy w przypadku punktów końcowych związanych z działaniami niepożądanymi

Tabela 37 Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IGlaxLixi + OAD vs IGlax + OAD (dane ciągłe, badanie LixiLan-L)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja		Komparator		RR**
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]	
Ryzyko hipoglikemii						
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (SMPG ≤ 3,9 mmol/l)	30	365	3,03	365	4,22	0,72
[redacted]		365	[redacted]	365	[redacted]	[redacted]
[redacted]		365	[redacted]	365	[redacted]	[redacted]
[redacted]		365	[redacted]	365	[redacted]	[redacted]
Ciężka objawowa hipoglikemia		365	0,02	365	<0,01	>2*

Skróty: RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk), SMPG – samodzielny pomiar stężenia glukozy (ang. self-monitored plasma glucose)

*w analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż: W badaniu podano wynik dla porównania IGlaxLixi + OAD vs IGlax + OAD wynoszący 0,77 [0,55; 1,07], prawdopodobnie jest on błędny

**w AKL Wnioskodawcy nie podano przedziałów ufności

Wyniki analizy w podgrupach

Analiza ryzyka wystąpienia hipoglikemii nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami we wszystkich analizowanych podgrupach (w zależności od wyjściowego poziomu HbA1c, czasu trwania T2DM, wyjściowego BMI, wieku pacjentów). Brak istotnej statystycznie interakcji, pozwala przypuszczać, że ryzyko hipoglikemii jest niezależne od analizowanych cech populacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie przedstawiono wyników analizy w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych we wspomnianych podgrupach.

Tabela 38 Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI (dane dychotomiczne, badanie LixiLan-L)

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	Wartość p	Wartość p dla interakcji
Objawowa udokumentowana hipoglikemia								
Wyjściowe HbA1c	<8%	30	54/165 (33)	69/163 (42)	0,77 [0,58; 1,03]	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,077	0,071
	≥8%		92/200 (46)	86/202 (43)	1,08 [0,87; 1,35]	0,03 [-0,06; 0,13]	0,482	
HbA1c podczas skriningu	≤8%		35/97 (36)	45/94 (48)	0,75 [0,54; 1,06]	-0,12 [-0,26; 0,02]	bd	0,249
	8%<HbA1c≤9%		71/161 (44)	65/158 (41)	1,07 [0,83; 1,38]	0,03 [-0,08; 0,14]	bd	
	>9%		28/69 (41)	32/81 (40)	1,03 [0,69; 1,52]	0,01 [-0,15; 0,17]	bd	
Czas trwania T2DM	<10 lat		68/166 (41)	55/150 (37)	1,12 [0,85; 1,48]	0,04 [-0,06; 0,15]	0,440	0,114
	≥10 lat		78/199 (39)	100/214 (47)	0,84 [0,67; 1,05]	-0,08 [-0,17; 0,02]	0,099	
BMI	<30 kg/m ²		74/155 (48)	78/156 (50)	0,95 [0,76; 1,20]	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,666	0,904
	≥30 kg/m ²		72/210 (34)	77/209 (37)	0,93 [0,72; 1,20]	-0,03 [-0,12; 0,07]	0,582	
Wiek [lata]	≥65		40/110 (36)	52/119 (44)	0,83 [0,60; 1,15]	-0,07 [-0,20; 0,05]	bd	0,372
	<65	106/255 (42)	103/246 (42)	0,99 [0,81; 1,22]	-0,003 [-0,09; 0,08]	bd		

Skróty: BMI – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk), T2DM – Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Tabela 39. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD – analiza w podgrupach względem wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI (badanie LixiLan-L)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja		Komparator		RR [95%CI]	Wartość p	
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]			
Wyjściowe HbA1c	≤8%	30	97	1,8	94	5,1	bd	bd
	8%<HbA1c≤9%		161	2,8	158	3,8	bd	bd
	>9%		69	3,7	81	4,2	bd	bd
<8%	165		2,0	163	3,4	bd	0,077	

Punkt końcowy		Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja		Komparator		RR [95%CI]	Wartość p
			N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]		
Wyjściowe HbA1c	≥8%		200	3,9	202	4,9	bd	0,482
Czas trwania T2DM	<10 lat		166	2,8	150	3,0	bd	0,440
	≥10 lat		199	3,3	214	5,1	bd	0,099
BMI	<30 kg/m ²		155	4,8	156	6,3	bd	0,666
	≥30 kg/m ²		210	1,8	209	2,7	bd	0,582
Wiek [lata]	≥65		110	2,84	119	4,91	bd*	bd
	<65		255	3,12	246	3,88	bd**	bd

Skróty: bd – brak danych, BMI – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk), T2DM – Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

* W badaniu podano różnicę (SE) względem IGlarLixi, wynoszącą 2,07 (0,35)

** W badaniu podano różnicę (SE) względem IGlarLixi, wynoszącą 0,77 (0,22)

Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii ani hipoglikemii udokumentowanych, a także AE ogółem, SAE oraz AE prowadzących do przerwania terapii u pacjentów stosujących IGlarLixi ± OAD w porównaniu z IDegAsp ± OAD. Wyniki świadczą o podobnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Porównanie pośrednie dotyczyło występowania jedynie ciężkiej hipoglikemii i objawowej udokumentowanej hipoglikemii (z poziomem SMPG <3,3 lub <3,1 mmol/l w zależności od badania) z uwagi na różnice w definicjach. Porównanie częstości zdarzeń żołądkowo-jelitowych było niemożliwe ze względu na brak wyników badań dotyczących tego zdarzenia dla IDegAsp ± OAD.

Tabela 40 Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD (badanie BOOST)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	RR [95%CI]		
		IGlarLixi ± OAD vs BI ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BI ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
Hipoglikemia				
Ciężka hipoglikemia	26-30	4,00 [0,45; 35,62]	0,14 [0,01; 2,79]	27,64 [0,70; 1094,86]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia				1,09 [0,91; 1,31]
Zdarzenia niepożądane				
AE ogółem	26-30	1,02 [0,89; 1,17]	0,92 [0,80; 1,07]	1,11 [0,90; 1,35]
AE prowadzące do przerwania terapii		3,33 [0,92; 12,01]	0,34 [0,01; 8,25]	9,87 [0,32; 309,04]
SAE		1,11 [0,60; 2,07]	1,27 [0,51; 3,15]	0,88 [0,29; 2,64]
Zgon		0,50 [0,05; 5,49]	0 vs 0	nd

Skróty: AE – Zdarzenia niepożądane (ang. Adverse events), BI – Insulina bazalna (ang. Basal Insulin), OAD – Doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. Oral Antidiabetic Drug), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse events)

Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD

Porównanie bezpieczeństwa stosowania terapii IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD wykazało istotnie statystycznie niższe ryzyko epizodów hipoglikemii nocnej w przypadku IGlarLixi ± OAD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie epizodów hipoglikemii o charakterze ciężkim a także pod względem ryzyka występowania AE ogółem, AE prowadzących do przerwania terapii, SAE, zgonów oraz zdarzeń żołądkowo-jelitowych takich jak biegunka i wymioty.

Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD było możliwe jedynie w odniesieniu do nocnych hipoglikemii oraz epizodów o charakterze ciężkim z powodu różnic w definicjach uwzględnionych w poszczególnych badaniach.

Tabela 41 Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI+bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do hipoglikemii i zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	RR [95%CI]		
		IGlarLixi ± OAD vs BI ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BI ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
Hipoglikemia				
Ciężka hipoglikemia	24-26	0,50 [0,05; 5,48]	1,14 [0,53; 2,44]	0,44 [0,04; 5,44]
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem się).		0,74 [0,53; 1,01]	1,25 [1,03; 1,52]	0,59 [0,41; 0,86]
Zdarzenia niepożądane ogólne				
AE ogółem	24-26	1,18 [0,96; 1,44]	0,97 [0,68; 1,38]	1,21 [0,96; 1,53]
AE prowadzące do przerwania terapii		1,00 [0,25; 3,96]	0,97 [0,20; 4,81]	1,02 [0,12; 8,46]
SAE		0,92 [0,42; 2,00]	1,69 [0,31; 9,33]	0,55 [0,08; 3,56]
Zgon		0,20 [0,01; 4,14]	0,97 [0,10; 9,28]	0,21 [0,005; 9,02]
Zdarzenia niepożądane szczegółowe				
Biegunka	24-26	0,80 [0,22; 2,95]	1,29 [0,56; 2,97]	0,62 [0,13; 2,93]
Wymioty		4,99 [0,59; 42,53]	3,22 [0,90; 11,48]	1,55 [0,13; 18,75]

Skróty: AE – Zdarzenia niepożądane (ang. Adverse events), BI – Insulina bazalna (ang. Basal Insulin), OAD – Doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. Oral Antidiabetic Drug), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse events)

Zestawienie wyników porównań BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD oraz IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

W ramach niniejszej analizy wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka epizodów hipoglikemii na korzyść terapii IGlarLixi + OAD. Stwierdzono wyższe ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, wymioty) wśród pacjentów stosujących IGlarLixi + OAD (RR = 68,84 [4,23; 1119,41]).

Tabela 42 Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz szczegółowych zdarzeń niepożądanych, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	Porównywane interwencje	RR [95%CI]	RD/ NNT/ NNH [95%CI]
Hipoglikemia objawowa ogółem	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	0,98 [0,92; 1,05]	-0,02 [-0,08; 0,05]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	bd	bd
Hipoglikemia udokumentowana ogółem	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	bd	bd
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	0,74 [0,62; 0,88]	NNT=9 [6; 21]
Hipoglikemia nocna	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,01 [0,85; 1,20]	0,01 [-0,09; 0,11]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Badanie	Porównywane interwencje	RR [95%CI]	RD/ NNT/ NNH [95%CI]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	0,74 [0,53; 1,01] 0,58 [0,37; 0,88]	-0,05 [-0,09; 0,001] NNT=20 [12; 85]
Ciężka hipoglikemia	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	0,67 [0,19; 2,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	0,50 [0,05; 5,48]	-0,002 [-0,01; 0,01]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <4,0 mmol/l)	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,00 [0,93; 1,08]	0,00 [-0,07; 0,07]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	bd	bd
Udokumentowana hipoglikemia stopnia I wg ADA (<3,9 mmol/l i ≥3,0 mmol/l)	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	bd	bd
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	0,67 [0,55; 0,81]	NNT=8 [6; 16]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <3,3 mmol/l)	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,01 [0,91; 1,12]	0,01 [-0,07; 0,09]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	bd	bd
Udokumentowana hipoglikemia stopnia II wg ADA (<3,0 mmol/l)	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	bd	bd
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	0,49 [0,32; 0,76]	NNT=16 [10; 37]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <2,8 mmol/l)	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,11 [0,93; 1,31]	0,06 [-0,04; 0,16]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	bd	bd
AE ogółem	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,15 [0,65; 2,02]	0,02 [-0,05; 0,08]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	1,18 [0,96; 1,44]	0,05 [-0,01; 0,11]
AE prowadzące do przerwania terapii	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	2,00 [0,18; 21,87]	0,01 [-0,01; 0,02]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	1,00 [0,25; 3,96]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
SAE ogółem	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	1,50 [0,54; 4,13]	0,02 [-0,02; 0,06]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	0,92 [0,42; 2,00]	-0,002 [-0,02; 0,02]
Nudności	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	0,20 [0,01; 4,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	68,84 [4,23; 1119,41]	NNH=13 [9; 19]
Wymioty	24	Rosenstock 2008	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	0,33 [0,01; 8,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]
	26	SoloMix	IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	4,99 [0,59; 42,53]	0,01 [-0,002; 0,02]

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), bd – brak danych, BI – insulina bazalna, MIX – mieszanka insulinowa (ang. premixed insulin), NNH – liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number Needed to Harm), NNT – liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (number needed to treat), OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. oral antidiabetic drug), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Analiza efektywności rzeczywistej IGLarLixi

Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej włączonych do analizy dodatkowej: ENSURE (Candido 2021), Star.ro (Guja 2021) oraz Kis 2021.

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące bezpieczeństwa z badań ENSURE, Star.ro oraz Kis 2021 w zakresie omawianych punktów końcowych.

W badaniu ENSURE (dane dotyczące bezpieczeństwa dla 171 pacjentów) nie raportowano epizodów ciężkiej hipoglikemii, natomiast hipoglikemia zdefiniowana jako poziom glukozy ≤ 70 i ≤ 54 mg/ml występowała z częstością odpowiednio 0,26 i 0,05 zdarzenia / pacjenta / miesiąc. W okresie 6 miesięcy obserwacji, terapię przerwało 18% uczestników.

W badaniu Star.ro (Guja 2021) epizody objawowej lub potwierdzonej hipoglikemii podczas 24 tygodni obserwacji wystąpiły jedynie u 1,3% pacjentów (na 808 uczestników badania). Epizod ciężkiej hipoglikemii wystąpił u 1 pacjenta.

W trakcie 26 tygodniowego czasu obserwacji w badaniu Kis 2021 wśród 441 uczestników badania nie zaobserwowano ciężkich epizodów hipoglikemii. W populacji ogólnej badania hipoglikemia wystąpiła u 9,3% pacjentów.

Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 43 Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IGLarLixi na podstawie badań RWD

Punkt końcowy	ENSURE (Candido 2021) okres obserwacji 6 mies.		Star.ro (Guja 2021) okres obserwacji 24 tyg.		Kis 2021 okres obserwacji 26 tyg.	
	N	wynik [95% CI]	N	wynik (p)	N	wynik [95% CI]
Epizody hipoglikemii [≤ 70 mg/ml]	171	0,26 / pacjenta / mies.	808	1,3%	441	9,3% 0,498 / pacjenta / rok
Epizody hipoglikemii [< 54 mg/ml]	171	0,05 / pacjenta / mies.	-	bd	-	bd
Epizody ciężkiej hipoglikemii	171	0	808	1	441	0
Odsetek pacjentów, u których raportowano AE / SAE [%]	-	bd	808	4,9 / 0,5	441	2,5 / 1,1
Odsetek pacjentów, u których raportowano AE żołądkowo-jelitowe	-	bd	808	2,1	441	1,1
Odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię	675	18,1	Bd	bd	441	4

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events), RWD – badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. real world data)

Wyniki porównania IGLarLixi względem BI + bolus w oparciu o analizę propensity score matching (PSM)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii IGLarLixi \pm OAD w porównaniu ze schematem BI + bolus \pm OAD przeprowadzono na podstawie populacji pacjentów z niekontrolowaną pomimo wcześniejszej terapii BI z lub bez OAD cukrzycą typu 2. W badaniu udział wzięło łącznie 395 badanych. Pacjenci pochodzili z dwóch badań RCT – LixiLan-L (dane dla IGLarLixi) oraz GetGoal Duo-2 (dane dla BI + bolus) – po 195 osób z każdej z grupy. Uczestnicy zostali podzieleni, w oparciu o techniki PSM względem wieku, płci, rasy, czasu trwania cukrzycy, wyjściowych BMI, HbA1c, glikemii na czczo, dawki IGLar oraz stosowania metforminy.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów nie różniła się istotnie pomiędzy grupami.

Wyniki badania są spójne w wynikami analizy głównej. Wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność IGLarLixi w porównaniu z BI + bolus w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c (LSM = -0,28 [-0,43; -0,13]) oraz 2-godzinnej PPG (LSM = -3,39 [-4,48; -2,30]). Wyniki analizy wrażliwości, wskazują na wyższą skuteczność terapii IGLarLixi w porównaniu ze schematem BI + bolus, niezależnie od częstości podań insuliny posiłkowej, tj. 1x (LSM = -0,47 [-0,66; -0,28]) lub 3x/d (LSM = -0,31 [-0,49; -0,12]).

U pacjentów stosujących IGLarLixi \pm OAD zaobserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych. Wyniki porównania wskazują na istotnie statystycznie lepsze rezultaty uzyskiwane na korzyść interwencji. Analiza wrażliwości potwierdza wyniki analizy głównej i wskazuje na wyższą skuteczność IGLarLixi

w porównaniu ze schematem BI + bolus w odniesieniu do zmiany masy ciała, niezależnie od częstości podań insuliny posiłkowej, tj. 1x lub 3x/d.

Istotnie statystycznie mniejszy wzrost średniej całkowitej dobowej dawki insuliny o 5 IU, zaobserwowano w grupie pacjentów przyjmujących IGlarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus ± OAD.

Szczegółowe wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do kontroli glikemii, zmiany masy ciała, zmiany dobowej dawki insuliny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44 Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do kontroli glikemii, zmiany masy ciała, zmiany dobowej dawki insuliny (dane ciągłe)

Wynik dla porównania IGlarLixi vs:	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja N	Komparator N	LSM [95%CI]/SE	Wartość p
Zmiana HbA1c [%]					
BI + bolus 1-3x/d	24-26	195	195	-0,28 [-0,43; -0,13]	0,0002
BI + bolus 1x/d (analiza wrażliwości)		127	128	-0,47 [-0,66; -0,28]	<0,0001
BI + bolus 3x/d (analiza wrażliwości)		102	101	-0,31 [-0,49; -0,12]	0,0011
Zmiana 2-godzinne PPG [mmol/l]					
BI + bolus 1-3x/d	26-30	179	46	-3,39 [-4,48; -2,30]	<0,0001
Zmiana masy ciała [kg]					
BI + bolus 1-3x	24-26	195	195	-1,32 [-1,91; -0,72]	<0,0001
BI + bolus 1x (analiza wrażliwości)		127	128	-0,83 [-1,58; -0,09]	0,0275
BI + bolus 3x (analiza wrażliwości)		102	101	-2,00 [-2,68; -1,31]	<0,0001
Zmiana dobowej dawki insuliny [U]					
Dobowa dawka insuliny	26-30	194	194	-5, SE=1	0,0003

Skróty: BI – Insulina bazalna (ang. Basal Insulin), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean), PPG – Stężenie glukozy po posiłku (ang. Postprandial plasma glucose), HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), SE – błąd standardowy (ang. standard error)

Zaobserwowano także istotnie statystycznie wyższy:

- odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% (RR = 1,51 [1,20; 1,89]),
- odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom glikemii bez wzrostu masy ciała (RR= 2,03 [1,40; 2,95]),
- odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% bez epizodów hipoglikemii (RR = 1,85 [1,38; 2,48]),
- odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz bez epizodów hipoglikemii (RR= 2,17 [1,39; 3,37]).

Tabela 45 Wyniki porównania IGLarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do kontroli glikemii (dane dychotomiczne)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	wartość p
Kontrola hipoglikemii						
HbA1c <7%	24-26	107/194 (55)	71/194 (37)	1,51 [1,20; 1,89]	6 [4; 12]	0,0002
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała		65/194 (34)	32/194 (17)	2,03 [1,40; 2,95]	6 [4;12]	<0,0001
HbA1c <7% bez hipoglikemii		87/194 (45)	47/194 (24)	1,85 [1,38; 2,48]	5 [4; 9]	<0,0001
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz hipoglikemii		52/194 (27)	24/194 (12)	2,17 [1,39; 3,37]	7 [5; 15]	0,0002

Skróty: HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk)

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano:

- niższe ryzyko wystąpienia epizodów objawowej udokumentowanej hipoglikemii oraz epizodów hipoglikemii nocnej w porównaniu ze schematem BI + bolus ± OAD
- istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (18% vs 8%) oraz nudności (11% vs 2%) w grupie pacjentów przyjmujących IGLarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus ± OAD

Tabela 46 Wyniki porównania IGLarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do częstości hipoglikemii

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja	Komparator	Wynik porównania	wartość p
		Częstość p [epizody/PY]	Częstość p [epizody/PY]	Estymowane rate ratio	
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (<3 mmol/l)	26-30	0,68	1,94	2,85	<0,0001
Hipoglikemia nocna		0,13	0,57	4,32	<0,0001

Tabela 47 Wyniki porównania IGLarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	wartość p
Szczegółowe AE						
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26-30	34/194 (18)	16/195 (8)	2,14 [1,22; 3,74]	NNH = 10 [6; 36]	bd
Biegunka		12/194 (6)	5/195 (3)	2,41 [0,87; 6,72]	0,04 [-0,004; 0,08]	bd
Nudności		21/194 (11)	4/195 (2)	5,28 [1,85; 15,09]	NNH = 11 [7; 25]	bd
Wymioty		8/194 (4)	3/195 (2)	2,68 [0,72; 9,95]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd

Skróty: bd – brak danych, NNT – Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. Number Needed To Treat), RR – Ryzyko względne (ang. Relative Risk)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Bala 2022 (publikacja pełnotekstowa do badania Star.Ro)

Wyniki badania Star.Ro przedstawione w publikacji pełnotekstowej są obszerniejsze niż uwzględnione w analizie wnioskodawcy i wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Guja 2021, ale w większości spójne. Nieznaczne różnice w wynikach występują w przypadku zmiany HbA1c względem baseline [%] – wg abstraktu różnica ta wyniosła 1,4%, wg publikacji pełnotekstowej – 1,3%. Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Badanie skuteczności praktycznej Star.ro – porównanie wyników z abstraktu konferencyjnego i publikacji pełnotekstowej

Punkt końcowy		Star.ro (Guja 2021) okres obserwacji 24 tyg., N=208	
		Guja 2021 (abstrakt konferencyjny)	Bala 2022 (publikacja pełnotekstowa)
Zmiana HbA1c względem baseline [%]	populacja ogólna	-1,4 p<0,0001	-1,3 (95% CI: -1,4; -1,2) p<0,0001
	populacja po BI	-0,9 p<0,0001	-1,0% (95% CI: -1,2%; -0,8%) p<0,001
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy HbA1c <7%		Bd	22,6%
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy HbA1c ≤7,5%		42,3	42,3%
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję HbA1c o ≥1%		Bd	bd
Zmiana FPG względem baseline [mmol/l]		-3,1	-3,1 (95% CI: -3,3; -2,8) p<0,001
Zmiana PPG względem baseline [mmol/l]		Bd	
Średnia zmiana masy ciała względem baseline [kg]		-1,6	-1,6 (95%CI: 1,9; 1,3) p<0,001
Średnia zmiana dawki IGLarLixi względem baseline [U]	100 j./ml + 50 mcg/ml	10,7	z 19,5 (SD 7,7) do 30,2 (SD 8,9)
	100 j./ml + 33 mcg/ml	14,9	z 30,1 (SD 10,0) do 45,0 (SD 11,6)
Epizody hipoglikemii [≤70 mg/ml]		1,3%	1,5%
Epizody hipoglikemii [<54 mg/ml]		Bd	bd
Epizody ciężkiej hipoglikemii		1	1
Odsetek pacjentów, u których raportowano AE / SAE [%]		4,9 / 0,5	4,9 / 0,5
Odsetek pacjentów, u których raportowano AE żołądkowo-jelitowe		2,1	2,1
Odsetek pacjentów, którzy przzerwali terapię		Bd	bd

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. Adverse Event), bd – brak danych, BI – Insulina bazalna (ang. Basal Insulin), FPG – zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo, HbA1c – Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin), PPG – Stężenie glukozy po posiłku (ang. Postprandial plasma glucose), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse events)

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

ChPL

Wśród działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych w trakcie leczenia produktem leczniczym Suliqua, jest hipoglikemia (występuje bardzo często, tj. $\geq 1/10$). Często, tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków występują: działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka i wymioty), zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (reakcje w miejscu wstrzyknięcia).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania IGlarLixi.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania IGlarLixi.

FDA

Informacje z AKL Wnioskodawcy (rozdz. 6 str. 79):

Na stronie agencji FDA nie odnaleziono ostrzeżeń dla preparatu złożonego IGlarLixi, natomiast w 2011 r. została opublikowana informacja o możliwości zwiększonego ryzyka zachorowania na raka przy stosowaniu IGlar. Niepokojące dane pochodziły z trzech badań obserwacyjnych. Doniesienia te nie zostały jednak potwierdzone, u pacjentów zalecono kontynuację terapii IGlar. Od tego czasu nie pojawiły się nowe komunikaty dotyczące tego zagadnienia.

MHRA

Informacje z AKL Wnioskodawcy (rozdz. 6 str. 79):

Na stronie MHRA zamieszczono informację o ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy u pacjentów, u których w trakcie terapii agonistami receptora GLP-1 (m.in. Lixi) w skojarzeniu z insuliną nastąpiło gwałtowne zmniejszenie dawki bądź odstąpienie od przyjmowania insuliny.

VigiBase (WHO Uppsala Monitoring Centre)

Od 2015 roku gdy produkt IGlarLixi udostępniono pacjentom, odnotowano 2228 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych wymieniono: urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (702 zgłoszenia), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (574 zgłoszenia), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (503 zgłoszenia) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (422 zgłoszenia).

Pełna lista zdarzeń niepożądanych raportowanych po zastosowaniu IGlarLixi pozyskana przez wnioskodawcę z bazy VigiBase (WHO Uppsala Monitoring Centre) znajduje się w tabeli 65 na stronie 80, AE wnioskodawcy.

4.3. **Komentarz Agencji**

W analizie wnioskodawcy w ramach porównania bezpośredniego przedstawiono dwa badania RCT porównujące ocenianą interwencję, tj. lek Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd, IGlarLixi) z wybranymi komparatorami:

- długodziałającym analogiem insuliny (LAA) – insuliną glargine (IGlar) – badanie LixiLan-L
- mieszanką insuliny (MIX) – insuliną dwufazową aspart 30 (BIAsp30) – badanie SoliMix.

W badaniu LixiLan-L w 30-tygodniowym okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IGlarLixi \pm OAD w porównaniu do IGlar \pm OAD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. U pacjentów leczonych IGlarLixi \pm OAD zaobserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych, natomiast u pacjentów stosujących IGlar \pm OAD wykazano przyrost średniej masy ciała. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Ponadto nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic w zakresie średniej całkowitej dobowej dawki insuliny.

W badaniu SoliMix w 26-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że wnioskowana interwencja (GlarLixi + OAD) nie jest gorsza (hipoteza non-inferiority) od komparatora BiAsp 30 + OAD w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. W grupie przyjmującej ocenianą interwencję docelowy poziom HbA1c <7% został osiągnięty u wyższego odsetka pacjentów niż w grupie komparatora (42% vs 32%).

W grupie GlarLixi + OAD zaobserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała względem wartości wyjściowych, a także mniejsze dobowe zużycie dawki insuliny. Ponadto wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GlarLixi + OAD w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D, w tym przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Należy zwrócić uwagę, że o ile w badaniu SoliMix w 26-tygodniowym okresie obserwacji wykazano statystycznie istotną niższą częstość występowania epizodów hipoglikemicznych ogółem w grupie GlarLixi + OAD w porównaniu do BiAsp 30 + OAD (hipoglikemia ogółem: 31% vs 42%, hipoglikemia udokumentowana poziomu 1: 26% vs 39%), to w badaniu LixiLan-L w 30-tygodniowym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między IGlarLixi ± OAD a IGlar ± OAD w tym zakresie (objawowa udokumentowana hipoglikemia 40% vs 42%).

W badaniu SoliMix zdarzenia niepożądane ogółem występowały u porównywalnego odsetka pacjentów (33% vs 28%), natomiast w grupie przyjmującej ocenianą interwencję znacznie częściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10% vs 2%) i nudności (7% vs 0%). W badaniu LixiLan-L zdarzenia niepożądane ogółem również występowały u porównywalnego odsetka pacjentów w obu grupach, aczkolwiek odsetek ten był wyższy (52% vs 53%) niż w badaniu SoliMix. W grupie przyjmującej ocenianą interwencję znacznie częściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17% vs 8%), nudności (10% vs 1%) i wymioty (4% vs 1%).

Badania skuteczności praktycznej potwierdzają, że stosowanie IGlarLixi wiąże się z redukcją poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej dla około 6-miesięcznego okresu obserwacji, a także redukcją masy ciała. Zdarzenia niepożądane raportowano tylko u kilku procent pacjentów, natomiast prawdopodobnie wynika to z faktu, że w badaniach skuteczności praktycznej AEs generalnie są rzadziej sprawozdawane niż w badaniach klinicznych.

Wyniki przeprowadzonego w analizie wnioskodawcy porównań pośrednich IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD oraz IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD również wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych oraz w zakresie redukcji masy ciała. Należy zwrócić jednak uwagę, że dla porównania IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany średniej dobowej dawki insuliny, a dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp nie przedstawiono danych w zakresie tego punktu końcowego. Ponadto w przypadku częstości epizodów hipoglikemii dla porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie, różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano jedynie w przypadku hipoglikemii nocnej dla porównania IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD.

Należy także mieć na uwadze, że dowody pochodzące z porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością, m.in. ze względu na różnice w definicji punktów końcowych między poszczególnymi badaniami.

Głównym ograniczeniem analiz jest brak długoterminowych danych. Wyniki z badań RCT pochodzą z 26-tygodniowego i 30-tygodniowego okresu obserwacji, w badaniach skuteczności praktycznej okres obserwacji był zbliżony. Ponadto w analizie wnioskodawcy nie wykazano jednoznacznie, aby stosowanie preparatu złożonego Suliqua i związana z tym mniejsza liczba iniekcji wpływała znacząco na przestrzeganie zaleceń przez pacjenta, co jest wskazywane przez ekspertów jako potencjalna zaleta leku. W ocenie bezpieczeństwa nie odniesiono się do częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Redukcja średniej całkowitej dobowej dawki insuliny u pacjentów przyjmujących IGlarLixi wykazana została tylko w przypadku porównania z jednym komparatorem.

Podsumowując, wyniki analizy wskazują, że IGlarLixi ± OAD w porównaniu do IGlar ± OAD w większym stopniu redukuje poziom HbA1c względem wartości wyjściowych, a IGlarLixi + OAD jest nie gorsze (hipoteza non-inferiority) od komparatora BiAsp 30 + OAD. Ponadto dla obu porównań wykazano korzystny wpływ na redukcję masy ciała. Dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD nie wykazano jednak różnic w częstości występowania hipoglikemii między grupami. Ponadto nie wykazano jednoznacznie w stosunku do wszystkich komparatorów, aby stosowanie preparatu złożonego IGlarLixi zwiększało przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, czy też pozwalało na zmniejszenie dawki insuliny.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności leku Suliqua złożonego z insuliny glargine i liksyzenatydu (IGlarLixi) stosowanego w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM), z poziomem HbA1c >7%, pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z następującymi terapiami:

- mieszanki insulinowe + doustny lek przeciwcukrzycowy (MIX + OAD);
- długodziałające analogi insulin + doustny lek przeciwcukrzycowy (LAA + OAD);
- insulina degludec/insulina aspart + doustny lek przeciwcukrzycowy (IDegAsp + OAD);
- połączenie insuliny bazalnej z insuliną posiłkową raz dziennie + doustny lek przeciwcukrzycowy (BI + bolus 1x/d + OAD)
- połączenie insuliny bazalnej z insuliną posiłkową 3 razy dziennie + doustny lek przeciwcukrzycowy (BI + bolus 3x/d + OAD).

Technika analityczna

Dla porównań z MIX + OAD, LAA + OAD, IDegAsp + OAD oraz BI + bolus 1x/d + OAD przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), natomiast dla porównania z BI + bolus 3x/d przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (ze względu na możliwość przedstawiania jedynie zestawienia wyników w ramach AKL).

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

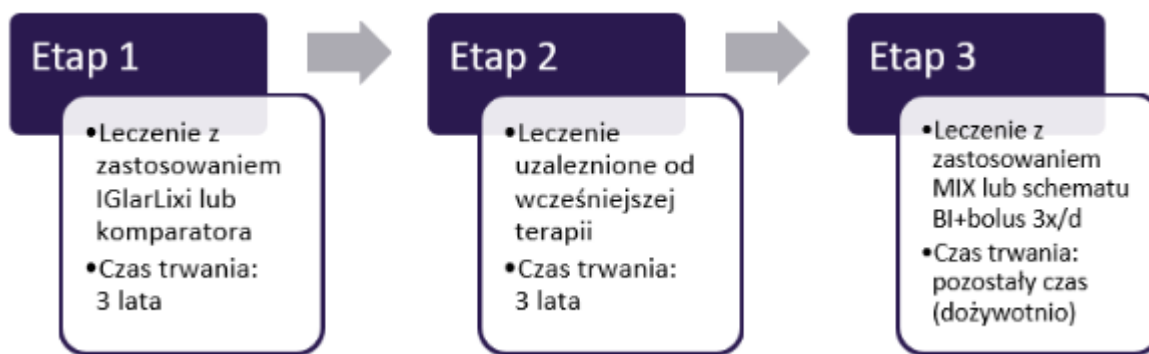
W analizie założono dożywotni, 40-letni horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy, 10-letni, horyzont analizy.

Dyskontowanie

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

Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich internetowy model centralny *IQVIA Core Diabetes* (wykorzystujący modele Markowa), który dostępny jest w postaci aplikacji internetowej połączonej z obliczeniowym modelem matematycznym i bazą danych w języku SQL umieszczonej na serwerze centralnym. Założona długość cyklu w modelu CORE wynosi 1 rok.

Rysunek 2. Poszczególne etapy leczenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Przejścia pomiędzy stanami modelu odbywają się zgodnie z prawdopodobieństwami przejść zależnymi od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta.

W modelu parametry dotyczące charakterystyki populacji oraz skuteczności wnioskowanej interwencji zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych LixiLan-L oraz Solimix przedstawionych w analizie klinicznej. W przypadku danych o skuteczności komparatorów korzystano z randomizowanych badań: BOOST, Tinahones 2014, LanScape oraz Rosenstock 2008.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdz. 2.2.2 AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 2.3-2.8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną wnioskowanej terapii i komparatorów oparto o wyniki przedstawione w analizie klinicznej:

- dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD wyników bezpośredniego porównania na podstawie badania LixiLan-L, w którym porównano IGLarLixi + OAD z IGLar + OAD;
- dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD wyników bezpośredniego porównania na podstawie badania SoliMix, w którym bezpośrednio porównano te dwie terapie;
- dla porównania IGLarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD wyników pośredniego porównania na podstawie badań LixiLan-L oraz BOOST poprzez wspólną grupę referencyjną BI + OAD;
- dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD wyników pośredniego porównania na podstawie badań SoliMix oraz BOOST poprzez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD;
- dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD zestawienia wyników względem MIX + OAD uzyskanych w badaniu pierwotnym Rosenstock 2008.

Do oceny efektywności leczenia wnioskowaną interwencją i komparatorami wykorzystano dane w zakresie następujących punktów końcowych:

- średnich zmian:
 - poziomu HbA1c,
 - masy ciała (BMI),
- częstości występowania ciężkich hipoglikemii,
- częstości występowania łagodnych hipoglikemii (jako różnicy częstości hipoglikemii ogółem i ciężkich hipoglikemii),
- odsetka występowania hipoglikemii nocnych.

Wnioskodawca przedstawił obliczenia częstości hipoglikemii, wykorzystując do tego celu wyłącznie dane odnośnie hipoglikemii objawowych (przyjął, iż „bezobjawowe hipoglikemie nie mają wpływu na jakość życia ani na koszty ze względu na przebieg nieświadomy dla pacjenta”).





































Uwzględnione w modelu ekonomicznym parametry efektywności klinicznej przedstawione w tabelach poniżej.



















Tabela 49. Parametry skuteczności klinicznej uwzględnione w modelu (zmiana HbA1c oraz BMI względem wartości początkowej)

Schemat	Wartość podstawowa (SE)	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Zmiana HbA1c względem wartości początkowej			
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,30 (0,06)	-	-
MIX + OAD	-1,05 (0,06)	-0,91	-1,20
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,10 (0,06)	-	-
LAA + OAD	-0,60 (0,06)	-0,50	-0,70
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,10 (0,06)	-	-
IDegAsp + OAD	-0,63 (0,08)	-0,43	-0,83
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,30 (0,06)	-	-
BI + bolus 1x/d + OAD	-0,86 (0,08)	-0,67	-1,06
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,21 (0,03)	-	-
BI + bolus 3x/d + OAD	-2,09	-	-
Zmiana BMI względem wartości początkowej			
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
MIX + OAD	0,41 (0,07)	0,26	0,56
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
IGlar + OAD	0,25 (0,07)	0,07	0,39
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
IDegAsp + OAD	0,36 (0,10)	0,13	0,60
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
BI + bolus 1x/d + OAD	0,21 (0,09)	0,00	0,43

Schemat	Wartość podstawowa (SE)	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,04)	-	-
BI + bolus 3x/d + OAD	1,59 (0,12)	1,84	1,35

Tabela 50. Parametry skuteczności klinicznej uwzględnione w modelu (częstość występowania hipoglikemii)

Parametr		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II (tylko istotne statystycznie różnice)
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	-	0,00
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	-	263,00
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	13,31	-	13,31
MIX + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	1,00	-	0,00
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	389,00	-	389,00
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	18,25	-	18,25
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]			
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]			
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]			
LAA + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]			
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]			
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]			
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]			
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]			
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]			
IDegAsp + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]			
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]			
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]			

Parametr		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II (tylko istotne statystycznie różnice)
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	0,00	-
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	263,00	-
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	13,31	13,31	-
BI + bolus 1x/d + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	0,00	-
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	597,73	-
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	22,56	22,56	-
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]			
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]			
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]			
BI + bolus 3x/d + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]			
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]			
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]			

Populacja

Charakterystykę populacji w modelu oparto na parametrach z randomizowanych badań uwzględnionych w analizie klinicznej. W przypadku porównań bezpośrednich uwzględniono parametry z odpowiednich badań porównujących IGlarLixi z komparatorami:

- badanie SoliMix dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD
- badanie LixiLan-L dla porównania IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD).

W przypadku porównania pośredniego:

- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną LAA + OAD, charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie LixiLan-L (IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD);
- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną MIX + OAD, charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie SoliMix (IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD).

W przypadku zestawienia wyników dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD w ramach analizy podstawowej charakterystyki początkowe pacjentów określono w oparciu o średnie wartości z badań LixiLan-L i SoliMix ważone liczbą pacjentów w badaniach. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których przyjęto charakterystyki z badania LixiLan-L lub z badania SoliMix.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wartości parametrów uwzględnionych w modelu.

Tabela 51. Parametry kliniczne pacjentów uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Wariant (źródło)	Parametr	Wartość (SD)
Badanie SoliMix	Wiek	60 (10) lat
	Płeć (odsetek mężczyzn)	49,8%
	Rasa	100% rasa biała
	BMI	29,90 (4,90) kg/m ²
	Średni czas trwania T2DM	13 (7) lat
	HbA1c	8,59 (0,66) %
Badanie LixiLan-L	Wiek	60 (9) lat
	Płeć (odsetek mężczyzn)	46,7%
	Rasa	100% rasa biała
	BMI	31,14 (4,20) kg/m ²
	Średni czas trwania T2DM	12 (7) lat
	HbA1c	8,08 (0,71) %
Średnia ważona z badań: SoliMix oraz LixiLan-L	Wiek	60 (10) lat
	Płeć (odsetek mężczyzn)	48,4%
	Rasa	100% rasa biała
	BMI	30,44 (4,67) kg/m ²
	Średni czas trwania T2DM	13 (7) lat
	HbA1c	8,36 (0,73) %

Dodatkowo w modelu uwzględniono niektóre parametry dotyczące czynników ryzyka (np. skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi i częstości powikłań, które uzupełniono na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych i rejestrów przeprowadzonych w polskiej populacji (*Polish Diabetes Registry for Adults* oraz *Diabetes Experts Panel from Accesing Countries*). Parametry te opisano w rozdziale 3.1 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich (AE wnioskodawcy, rozdz. 3.9):

- koszty leków (insulinoterapii oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych,
- koszty pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi,
- koszty leczenia powikłań choroby,
- koszty prewencji powikłań choroby.

Ze względu na brak możliwości zaimplementowania do modelu danych zamieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawca nie zdecydował się na uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu nie uwzględniono również kosztu diagnostyki, ponieważ wg wnioskodawcy identyfikacja pacjentów, u których konieczna jest zmiana dotychczasowego leczenia, odbywa się w czasie standardowych wizyt

związanych z monitorowaniem leczenia, a przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem IGlarLixi nie jest wymagane wykonanie dodatkowych badań.

Koszty leków

Tabela 52. Koszty preparatu Suliqua

Opakowanie	CZN [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Suliqua, 100 IU+33,33 µg/ml						
Suliqua, 100 IU+50 µg/ml						

CZN – cena zbytu netto; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania

Średnie koszty pozostałych preparatów insulin oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych obliczono na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dnia 21.02.2022 roku oraz danych sprzedażowych z okresu 10.2020 r. – 09.2021 r. zamieszczonych w serwisie IKAR Pro. Uwzględniono również bezpłatne wydawanie leków w populacji objętej programami 75+ oraz Cięża plus. Odsetek osób w wieku 75+ lat (25,92%) określono na podstawie aplikacji „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” dostępnej na stronie ezdrowie.gov.pl oraz analizy weryfikacyjnej dla leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 (AWA Abasaglar 2016).

Tabela 53. Koszty substancji uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Typ insuliny / OAD	Analiza podstawowa [zł]		Analiza wrażliwości [zł]	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Insuliny – koszt za 100 jednostek				
LAA	7,90	12,20	8,44	12,17
MIX	6,47	7,49	6,65	7,50
IDegAsp	8,28	11,53	8,40	11,63
BI	6,97	9,09	7,23	9,10
bolus	6,36	7,54	6,47	7,48
OAD – koszt za 1 DDD				
MET	0,43	0,67	0,43	0,67

Koszty pasków diagnostycznych

Koszty pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi, podobnie jak koszty leków, określono w oparciu o dane zamieszczone w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 lutego 2022 r. ważone liczbą sprzedanych testów paskowych w okresie od 10.2020 r. do 09.2021 r. wg serwisu IKAR Pro. Roczne koszty zużycia pasków diagnostycznych w zależności od zastosowanego schematu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Roczne koszty zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi w poszczególnych schematach leczenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Schemat leczenia	Koszt 1 testu [zł]		Analiza podstawowa [zł]		Analiza wrażliwości [zł]	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
IGlarLixi + OAD	0,53	0,76	193,28	277,20	377,76	541,78
LAA + OAD	0,53	0,76	193,28	277,20	377,76	541,78
MIX + OAD	0,53	0,76	386,56	554,40	377,76	541,78
IDegAsp + OAD	0,53	0,76	193,28	277,20	377,76	541,78
BI + bolus 1x/d + OAD	0,53	0,76	386,56	554,40	377,76	541,78
BI + bolus 3x/d + OAD	0,69	0,76	1 010,86	1 108,79	1 010,86	1 108,79

Koszty leczenia powikłań choroby

Koszty jednostkowych stanów zdrowia i powikłań cukrzycy uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie, odnalezionego w wyniku przeglądu literatury, badania Hałdaś 2015, w którym przedstawiono wartości powyższych kosztów w warunkach polskich. Koszty te zaktualizowano uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2021, zgodnie z danymi GUS. Koszty stanów zdrowia, które nie zostały wycenione w badaniu Hałdaś 2015 (hipoglikemii łagodnej oraz hipoglikemii ciężkiej wymagającej pomocy niemedycznej) przyjęto na poziomie 0 zł zgodnie z wyceną uwzględnioną w analizie ekonomicznej Invokana 2018.

Na podstawie AWA Levemir 2014 przyjęto, że w zależności od stanu zdrowia chorego koszt płatnika publicznego stanowi od 95,5% do 100% wszystkich kosztów powikłań cukrzycy ponoszonych z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

Dokładne wartości kosztów stanów zdrowia przyjętych w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej. W przeprowadzonej analizie wrażliwości przetestowano scenariusze przyjmując alternatywne wartości tych kosztów, w zakresie $\pm 10\%$.

Tabela 55. Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy

Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny + pacjent [zł]	Płatnik publiczny [zł]	
Zawał serca – rok wystąpienia	15 578,63	99,0%	15 426,09
Zawał serca – kolejne lata	3 430,63	95,9%	3 288,60
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	984,57	97,1%	956,17
Dławica piersiowa – kolejne lata	984,57	97,1%	956,17
Niewydolność serca – rok wystąpienia	7 821,88	99,8%	7 806,52
Niewydolność serca – kolejne lata	7 821,88	99,8%	7 806,52
Udar – rok wystąpienia	14 998,96	99,9%	14 987,41
Udar – kolejne lata	510,44	98,3%	501,69
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	4 609,26	100,0%	4 609,26
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	669,86	95,5%	639,61
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	669,86	95,5%	639,61
Hemodializy – pierwszy rok	84 161,27	100,0%	84 161,27

Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny + pacjent [zł]	Płatnik publiczny [zł]	
Hemodializy – kolejne lata	80 986,82	100,0%	80 986,82
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	102 047,67	100,0%	102 047,67
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	98 873,22	100,0%	98 873,22
Przeszczep nerki – pierwszy rok	70 739,08	99,5%	70 378,17
Przeszczep nerki – kolejne lata	16 842,74	97,8%	16 475,81
Łagodna hipoglikemia	0,00	-	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej	0,00	-	0,00
Ciężka hipoglikemia	136,60	99,5%	135,88
Laseroterapia	1 973,46	100,0%	1 973,46
Zabieg usunięcia zaćmy	2 824,66	99,9%	2 821,64
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	70,84	100,0%	70,84
Utrata wzroku – rok wystąpienia	3 280,98	100,0%	3 280,98
Utrata wzroku – kolejne lata	303,99	100,0%	303,99
Neuropatia – rok wystąpienia	845,10	100,0%	845,10
Neuropatia – kolejne lata	512,51	100,0%	512,51
Owrodzenia	522,01	-	508,54
<i>Zakażone owrodzenia</i>	1 007,38	97,3%	980,43
<i>Niezakażone owrodzenia</i>	36,65	100,0%	36,65
Amputacja (z protezą lub bez)	12 807,73	-	12 807,73
<i>Amputacja (bez protezy)</i>	10 332,32	100,0%	10 332,32
<i>Amputacja z protezą</i>	15 283,14	100,0%	15 283,14
Historia amputacji	168,21	100,0%	168,21

Koszty prewencji powikłań choroby

W modelu wnioskodawcy uwzględniono koszty leków stosowanych w profilaktyce chorób układu krążenia, tj.:

- statyn,
- inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) / antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) – leki na nadciśnienie tętnicze,
- leków stosowanych w przypadku, gdy ACE-I / ARB powodują działania niepożądane (przyjęto, że pacjenci, u których wystąpią zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia ACE-I lub ARB, będą korzystać z diuretyków oraz β -adrenolityków wazodylatacyjnych).

Prawdopodobieństwo stosowania statyn określono na podstawie odsetków pacjentów stosujących te leki w badaniu ARETAEUS, natomiast prawdopodobieństwo stosowania leków ACE-I/ARB na podstawie publikacji Minshall 2008 oraz Kapłon-Cieślca 2014.

Tabela 56. Roczne koszty substancji stosowanych w profilaktyce chorób układu krążenia uwzględnione w modelu

Kategoria leków	Płatnik publiczny [zł]	Płatnik publiczny + pacjent [zł]
Statyny	92,16	137,90
ACE-I + diuretyk lub ACE-I + antagonistą wapnia	64,91	174,51

Kategoria leków	Płatnik publiczny [zł]	Płatnik publiczny + pacjent [zł]
ARB + antagonistą wapnia lub ARB + diuretyk	115,95	180,58
Diuretyki	108,35	162,69
Beta-blokery selektywne – wazodylatacyjne	130,71	214,53

Koszty badań stosowanych w ramach prewencji powikłań cukrzycowych określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ, natomiast odsetki chorych poddawanych badaniom prewencyjnym i diagnostycznym przyjęto z analizy ekonomicznej dotyczącej cukrzycy typu 2 ocenianej przez AOTMiT – Ozempic 2020.

Tabela 57. Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych

Typ badania	Świadczenie	Koszt [zł]
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

Dawkowanie

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej dawkowanie insuliny przyjęto na podstawie danych z badań randomizowanych uwzględnionych w analizie klinicznej. Podejście takie wnioskodawca uargumentował koniecznością zachowania spójności pomiędzy dawkowaniem, a efektami zdrowotnymi uzyskanymi w tych badaniach. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający dawkowanie przyjęte w BIA, gdzie wykorzystano dane z nieopublikowanego badania „Patient Diary Study 2021 – Diabetologia. IQVIA” (PDS 2021). Dawka liksysenatydu jest zwiększana lub zmniejszana łącznie z dawką insuliny glargine.

Poniżej przedstawiono dawkowanie insuliny uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Tabela 58. Dawkowanie dobowe insuliny glargine stosowanej w preparacie Suliqua uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Porównanie	Średnia dobową dawką insuliny [IU]	Źródło (badanie)
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	39,7	SoliMix
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD	46,7	LixiLan-L
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD	46,7	LixiLan-L
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD	39,7	SoliMix
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD	42,9	LixiLan-L/ SoliMix*

* średnia ważona z badań SoliMix (N=443) i LixiLan (N=366)

Tabela 59. Dawkowanie dobowe pozostałych insuliny przyjęte w modelu wnioskodawcy

Terapia	Średnia dobową dawką insuliny [IU]	Źródło (badanie)
IGlar + OAD	46,7	LixiLan-L
MIX + OAD	58,2	SoliMix
IDegAsp + OAD	60,0	BOOST

Terapia	Średnia dobowa dawka insuliny [IU]	Źródło (badanie)
BI*	37,4	Tinahones 2014
Bolus*	13,5	Tinahones 2014
BI**	70,1	Rosenstock 2008
Bolus**	75,9	Rosenstock 2008

* insulina stosowana w schemacie BI + bolus 1x/d + OAD

** insulina stosowana w schemacie BI + bolus 3x/d + OAD

Dawkowanie OAD uwzględnionych w analizie wnioskodawcy ustalono na podstawie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD). Oprócz metforminy uwzględniono trzy refundowane w Polsce preparaty z grupy SGLT-2: dapagliflozynę, empagliflozynę oraz kanagliflozynę.

Tabela 60. Dawkowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy

Badanie	DDD [mg]
MET	2 000
SGLT-2: dapagliflozyna	10
SGLT-2: empagliflozyna	17,5
SGLT-2: kanagliflozyna	200

Skróty: MET – metformina

Kolejne linie leczenia

Na podstawie badania PDS 2021 oraz informacji zawartych w wytycznych PTD 2020 wnioskodawca uwzględnił schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia. W scenariuszu podstawowym modelu przyjęto, że leczenie będzie trwało dożywotnio w przypadku stosowania terapii z zastosowaniem BI + bolus 3x/d oraz z zastosowaniem MIX w II linii leczenia. W pozostałych przypadkach terapia w II linii leczenia, podobnie jak w I linii leczenia, będzie trwała 3 lata, a następnie przez pozostały czas pacjenci będą otrzymywali terapię z zastosowaniem BI + bolus 3x/d. Poszczególne ścieżki leczenia uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Kolejne linie leczenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Schemat w I linii terapii	II linia terapii		III linia terapii	
	Schemat	Czas trwania	Schemat	Czas trwania
Porównanie IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
IGlarLixi	MIX	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywotnio
MIX	BI + bolus 3x/d	dożywotnio	-	-
Porównanie IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
IGlarLixi	MIX	dożywotnio	-	-
LAA	MIX	dożywotnio	-	-

Schemat w I linii terapii		II linia terapii		III linia terapii	
		Schemat	Czas trwania	Schemat	Czas trwania
Porównanie IGLarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD					
IGlarLixi		MIX	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywno
IDegAsp		BI + bolus 3x/d	dożywno	-	-
Porównanie IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD					
IGlarLixi	Analiza podstawowa	MIX	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywno
	Analiza wrażliwości	BI + bolus 1x/d	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywno
BI + bolus 1x/d		BI + bolus 3x/d	dożywno	-	-
Porównanie IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD					
IGlarLixi		BI + bolus 3x/d	dożywno	-	-
BI + bolus 3x/d		Dożywno	-	-	-

Użyteczności stanów zdrowia

W scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy uwzględnionymi wartościami użyteczności są domyślne wartości z modelu CORE (wersja 9.5). Zostały one wyznaczone na podstawie przeglądu literatury i są systematycznie aktualizowane w przypadku pojawienia się nowych danych.

Tabela 62. Wartości użyteczności stanów zdrowotnych oraz zmian wartości tych użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy na podstawie AE wnioskodawcy, rozdz. 3.8.2)

Stan zdrowia	Użyteczność	SD
T2DM bez powikłań	■	■
Zawał mięśnia sercowego (MI) – kolejne lata po zdarzeniu	■	■
Dławica piersiowa	■	■
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	■	■
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	■	■
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	■	■
Mikroalbuminuria	■	■
Białkomocz	■	■
Hemodializa	■	■
Dializa otrzewnowa	■	■
Transplantacja nerki	■	■
Retinopatia cukrzycowa	■	■
Retinopatia cukrzycowa źle leczona	■	■
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna leczona laserowo	■	■
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna nieleczona laserowo	■	■

Stan zdrowia	Użyteczność	SD
Obrzęk płamki	■	■
Ciężka utrata wzroku	■	■
Zaćma	■	■
Neuropatia	■	■
Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu	■	■
Zdarzenie	Zmiana użyteczności	SD
Zawał mięśnia sercowego (MI) – rok zdarzenia	■	■
Udar mózgu – rok zdarzenia	■	■
Owrzodzenie	■	■
Amputacja – rok zdarzenia	■	■
Łagodna hipoglikemia dzienna	■	■
Łagodna hipoglikemia nocna	■	■
Ciężka hipoglikemia dzienna niewymagająca pomocy medycznej	■	■
Ciężka hipoglikemia nocna niewymagająca pomocy medycznej	■	■
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej	■	■
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej	■	■
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt powyżej 25 kg/m ²	■	■

W ramach analizy wrażliwości przetestowano zestaw użyteczności uwzględniony jako domyślny w modelu CORE w wersji 9.0, który został również zaimplementowany w analizie AOTMiT Ozempic 2020.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej CUA (perspektywa płatnika publicznego)

Parametr	IGlarLixi + OAD		Komparator	
	IGlarLixi + OAD	Komparator	IGlarLixi + OAD	Komparator
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
Koszt całkowity [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■		■	
ICUR [zł/QALY]	■		■	

Parametr				
	IGlarLixi + OAD	Komparator	IGlarLixi + OAD	Komparator
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
IGlarLixi + OAD vs BI+ bolus 1x/d + OAD				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami CUA wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Suliqua w skojarzeniu z OAD w porównaniu do komparatorów

wartość progową kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (166 758 zł/QALY).

Tabela 64. Wyniki analizy podstawowej CUA (perspektywa wspólna)

Parametr				
	IGlarLixi + OAD	Komparator	IGlarLixi + OAD	Komparator
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Parametr				
	IGlarLixi + OAD	Komparator	IGlarLixi + OAD	Komparator
IGlarLixi + OAD vs BI+ bolus 1x/d + OAD				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

[REDAKCE]

[REDAKCE] wartość progową kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Analiza konsekwencji kosztów (CCA)

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego wnioskowanej interwencji ze schematem BI + bolus 3x/d + OAD, wnioskodawca w ramach AE przedstawił dodatkowo analizę konsekwencji kosztów dla porównania z tym schematem.

Tabela 65. Wyniki analizy podstawowej CCA dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD

Parametr				
	IGlarLixi + OAD	BI + bolus 3x/d + OAD	IGlarLixi + OAD	BI + bolus 3x/d + OAD
Efekt [QALY]				
Perspektywa NFZ				
Koszty całkowite				
CUR [zł/QALY]				
Perspektywa wspólna				
Koszty całkowite				
CUR [zł/QALY]				

Wyniki analizy konsekwencji kosztów wskazują, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej wyznaczony koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością jest [REDAKCE]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej.

⁸ 166 758 zł/QALY

Tabela 66. Ceny progowe (ceny zbytu netto)

Porównanie/Opakowanie leku	Suliqua 3 x 100 IU/ml + 33,33 µg/ml [zł]	Suliqua 3 x 100 IU/ml + 50 µg/ml [zł]
Perspektywa NFZ*		
vs MIX + OAD	[redacted]	[redacted]
vs LAA + OAD	[redacted]	[redacted]
vs IDegAsp + OAD	[redacted]	[redacted]
vs BI + bolus 1x/d + OAD	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna		
vs MIX + OAD	[redacted]	[redacted]
vs LAA + OAD	[redacted]	[redacted]
vs IDegAsp + OAD	[redacted]	[redacted]
vs BI + bolus 1x/d + OAD	[redacted]	[redacted]

* Ceny progowe z perspektywy NFZ zostały wyznaczone przez analityków Agencji. Wnioskodawca nie przeprowadził obliczeń tych cen z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ w jego opinii: „cena detaliczna zawiera jedynie częściowy koszt ponoszony na leczenie i oszacowanie na jej podstawie ceny zbytu netto nie będzie właściwe”.

Oszacowane wartości progowe są [redacted]

W ramach AKL przedstawiono badania randomizowane dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym wg analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano parametry dotyczące:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- czasu trwania terapii w I linii leczenia,
- charakterystyki początkowej pacjentów,
- zmian HbA1c i BMI,
- częstości hipoglikemii,
- udziału w zużyciu preparatu Suliqua uwzględnionych wstrzykiwaczy,
- zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów.

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną. Wyniki PSA w perspektywie płatnika publicznego zostały przedstawione na wykresach poniżej.

Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 67. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W modelu przyjmowano różne charakterystyki wejściowe populacji (z badania LixiLan-L lub SoliMix) w zależności od przyjętego porównania. Wg wnioskodawcy takie podejście zapewnia „zachowanie maksymalnej zgodności charakterystyk początkowych pacjentów z modelowanymi efektami zdrowotnymi”. W przypadku zestawienia wyników dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD charakterystyki wejściowe pacjentów określono w oparciu o średnie wartości z badań LixiLan-L i SoliMix ważone liczbą pacjentów w badaniach.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 40-letni (dożywotni) horyzont czasowy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził własnego przeglądu systematycznego użyteczności. W scenariuszu podstawowym analizy wykorzystano wartości przyjęte domyślnie w modelu IQVIA CORE DIABETES, a w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności wykorzystane w AWA Ozempic 2020, gdzie przeprowadzony był przegląd systematyczny użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano łącznie 22 alternatywne scenariusze w ramach deterministycznej AW.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 8)

1. *Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.*
2. *W analizie uwzględniono fakt, iż część pacjentów (pacjenci w leku powyżej 75. roku życia) będzie stosować insuliny bezpłatnie. Dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży leków nie są jednak raportowane w podziale na pacjentów powyżej i poniżej 75. roku życia w rozważanej populacji docelowej. Rzeczywiste udziały sprzedaży w poszczególnych grupach pacjentów mogą nieznacznie odbiegać od przeprowadzonych oszacowań.*
3. *W analizie wykorzystano model CORE. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszego opracowania. Dotyczy to w szczególności założenia, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się przez cały czas trwania terapii (różnice poziomu HbA1c, częstość hipoglikemii).*

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 8).

1. *Dawkowanie insulin określone zostało na podstawie danych z badań randomizowanych. Zużycie leków w trakcie takich badań może jednak odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności klinicznej (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insuliny. Zmianie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności mogłoby prowadzić do uzyskania niewiarygodnych wyników analizy.*

Komentarz analityka:

Na prośbę analityków wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o wariant, w którym przyjęto dawkowanie uwzględnione w BIA (oparte o dane dotyczące rzeczywistego zużycia leku z nieopublikowanego badania „Patient Diary Study 2021”).

2. *Ze względu na brak możliwości zaimplementowania do modelu danych zamieszczonych w analizie klinicznej, w obliczeniach nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem hipoglikemii.*
3. *Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było określenie czasu trwania leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii medycznej. W związku z tym w analizie założono, że leczenie*

z zastosowaniem ocenianej interwencji oraz uwzględnionych komparatorów trwa 3 lata. Po tym czasie pacjenci przechodzą na kolejną linię leczenia polegającą na intensyfikacji dotychczasowej terapii.

Komentarz analityka:

W niektórych, odnalezionych w ramach analizy konwergencji analizach ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji, przyjmowano dłuższy czas terapii. W analizach Pöhlman 2019_W, Pöhlman 2019_Cz oraz McCrimmon 2021 zmiana leczenia następowała dopiero po 5 latach terapii. W analizie CADTH 2019 przyjęto uproszczone założenie, że pacjenci pozostają przy tym samym leczeniu w całym, 25-letnim, horyzoncie modelu, natomiast w przypadku analizy SMC 2020 pacjenci zmieniali leczenie gdy poziomu HbA1c osiągnął 7,5%. W związku z niepewnością tego parametru został on, na prośbę analityków Agencji (wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych), przetestowany w ramach analizy wrażliwości. Wykazała ona, że parametr ten ma bardzo duży wpływ na wyniki analizy (

Dodatkowe ograniczenia

1. Analizę ekonomiczną dla porównań IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD i IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD oparto o wyniki porównania pośredniego, a dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD o zestawienie wyników względem MIX + OAD uzyskanych w badaniu Rosenstock 2008. W związku z tym istnieje niepewność odnośnie wykazanej przewagi w skuteczności wnioskowanej terapii względem tych komparatorów.

2. W analizie wykorzystano dane z badania SoliMix, w którym oprócz MET, pacjenci mogli stosować również leki z grupy SGLT-2 (odsetek pacjentów stosujących leki z grupy SGLT-2 w badaniu wyniósł 23%). Natomiast w analizie podstawowej założono, że 0% pacjentów będzie stosować SGLT-2 z uwagi na brak refundacji ww. grupy leków we wnioskowanym wskazaniu. Nie przedstawiono jednak dowodów potwierdzających taką samą skuteczność kliniczną MET i MET+SGLT-2, w celu uzasadnienia powyższego podejścia.

W opinii wnioskodawcy wyniki odnalezionego badania LixiLan-G, (które nie zostało włączone do AKL ze względu na inną niż wnioskowana populację) wskazują, że „efekt terapeutyczny IGlarLixi nie zależy od tego, czy pacjent jednocześnie z IGlarLixi przyjmował leki z grupy SGLT-2, czy nie”.

3. W analizie wrażliwości nie przetestowano wariantu, Należy zaznaczyć, że obecnie analogi GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2, podobnie jak produkty zawierające insulinę glargine, są refundowane za odpłatnością 30%.

4. W analizie nie odniesiono się do potencjalnych różnic w *compliance* między wnioskowaną terapią, a niektórymi komparatorami (MIX+OAD, BI + bolus 3x/d oraz BI + bolus 3x/d), związanych z podawaniem leku Suliqua tylko raz na dobę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Analiza oparta jest na modelu centralnym IQVIA CORE Diabetes Model, wykorzystywanym w analizach do modelowania przebiegu cukrzycy. Model został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej przez jego autorów, a wszelkie występujące błędy poprawiono.

Walidacja zewnętrzna

Model CORE został również zwalidowany pod kątem zgodności jego wyników z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi, a wyniki tych walidacji opisano w publikacjach Palmer 2004_b, McEwan 2014, Mount Hood 4, Palmer 2013 i Palmer 2018.

Wg wnioskodawcy *najbardziej kompleksowej walidacji dokonano w badaniu McEwan 2014, w którym przeprowadzono walidację modelu CORE względem 112 punktów końcowych z 11 analiz raportujących dane dotyczące cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Współczynnik dopasowania dla cukrzycy typu 2 w 20-letnim horyzoncie czasowym wyniósł 0,92 (wynik równy 1 oznacza idealne odwzorowanie modelu). W publikacji Palmer 2004 współczynnik dopasowania dla tego typu cukrzycy wyniósł 0,89.*

Natomiast publikacje Mount Hood 4, Palmer 2013 i Palmer 2018 przedstawiają wyniki panelu dyskusyjnego „Mount Hood Challenge”, którego celem jest porównanie istniejących modeli i ustalenie kierunków ich dalszego rozwoju.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji w ocenianym wskazaniu. Odnaleziono 5 analiz przeprowadzonych również w oparciu o model CORE (Pöhlman 2019_W, Pöhlman 2019_Cz, CADTH 2019, SMC 2019 oraz McCrimmon 2021). Wyniki odnośnie efektów zdrowotnych zawarte w tych analizach są [redacted] niż w analizie wnioskodawcy (wyznaczone QALY waha się w przedziale 8,44 – 12,12 w porównaniu do [redacted] w niniejszej analizie). Należy jednak zwrócić uwagę, że w odnalezionych analizach występują różnice (w porównaniu do przedstawionej przez wnioskodawcę) w przyjętych parametrach modelu, dotyczące m. in.: horyzontu czasowego, stóp dyskontowych, danych nt. śmiertelności naturalnej czy długości leczenia w I linii.

Szczegółowy opis walidacji modelu znajduje się w rozdziale 6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W ramach obliczeń dodatkowych przedstawiono zestawienie 30-dniowych kosztów wskazanych przez wnioskodawcę alternatywnych terapii, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w przeliczeniu na 1 pacjenta, bez uwzględniania efektów zdrowotnych. Ponadto, biorąc pod uwagę, że produkt leczniczy Suliqua stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych: insuliny glargine, tj. analogu insuliny bazalnej i liksysenatydu, tj. agonisty receptora GLP-1, przedstawiono koszt agonistów receptora GLP-1 w skojarzeniu z insuliną bazalną. Ze względu na fakt, że liksysenatyd nie jest refundowany, w obliczeniach uwzględniono koszt innych, refundowanych agonistów receptora GLP-1 (dulaglutytu i semaglutydu). Należy jednak zwrócić uwagę, że oszacowanie to ma charakter pogładowy, gdyż nie są one refundowane we wnioskowanym wskazaniu (szczegóły rozdz. 3.6).

W obliczeniach przyjęto ceny oraz dawkowanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy lub, w przypadku GLP-1, ceny przyjęto wg aktualnego Obwieszczenia MZ z dn. 21.06.2022 r. W ramach insulin bazalnych uwzględniono średni koszt insulin LAA oraz NPH ważonych rozpowszechnieniem terapii podanym w modelu wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Zestawienie miesięcznych (30-dniowych) kosztów Suliqua oraz technologii opcjonalnych.

Produkt leczniczy	Koszt NFZ/mies. [zł]	Koszt NFZ+Pacjent/mies. [zł]	Źródło
Suliqua, 100 IU+33,33 µg/ml [redacted]	[redacted]	[redacted]	Model wnioskodawcy
Suliqua, 100 IU+50 µg/ml [redacted]	[redacted]	[redacted]	
Mieszanki insulinowe (MIX)	82,00	106,29	
insulina LAA (glargine)	94,35	140,88	
insulina IDegAsp	99,34	138,41	
BI+bolus 1x	76,30	90,53	
BI+bolus 3x	228,89	271,60	
Metformina	12,78	20,00	Obwieszczenie MZ z dn. 21.06.2022 r. oraz model wnioskodawcy
Trulicity + insulina bazalna*	463,74	628,85	
Ozempic + insulina bazalna*	463,74	596,06	

* insulina bazalna w dawce 40 IU

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano zastosowanie produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) stosowanego w połączeniu z OAD z alternatywnymi terapiami (schematami MIX + OAD, LAA + OAD, IDegAsp + OAD oraz BI + bolus 1x/d + OAD) w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym. Dodatkowo przedstawiono analizę konsekwencji kosztów dla porównania ze schematem BI + bolus 3x/d + OAD.

Zgodnie z oszacowaniami CUA wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Suliqua w skojarzeniu z OAD w porównaniu do komparatorów

Przeprowadzona analiza konsekwencji kosztów wykazała, że zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej wyznaczony koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością jest

Oszacowane wartości cen progowych są

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że

Jako ograniczenia analizy należy wymienić oparcie założeń modelu o wyniki porównania pośredniego (dla porównań z IDegAsp + OAD, BI + bolus 1x/d + OAD) oraz o zestawienie wyników (BI + bolus 3x/d + OAD), w związku z tym istnieje niepewność odnośnie wykazanej przewagi w skuteczności wnioskowanej terapii względem tych komparatorów.

Duża niepewność istnieje również w przypadku przyjęcia czasu trwania leczenia wnioskowaną interwencją na poziomie 3 lat. Wnioskodawca nie odnalazł danych, na podstawie których możliwe było określenie tego parametru, natomiast w modelu przyjęto tę wartość jako średni czas od rozpoczęcia leczenia cukrzycy typu 2 do intensyfikacji terapii. Warto jednak zauważyć, że w niektórych odnalezionych analizach ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji, przyjmowano czas terapii na poziomie 5 lat,

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ, Ministerstwo Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego złożonego z insuliny glargine i liksysenatydu (IGlarLixi, produkt Suliqua) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM) pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2023 r.).

Populacja

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z niekontrolowaną (HbA1c >7%) z cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym:

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Suliqua.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Suliqua w ramach [REDAKTOWANE]. Lek będzie dostępny w aptece na receptę.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oceniającą wpływ parametrów dot. liczebności populacji, kosztów i rozpowszechnienia leków, udziału w zużyciu wstrzykiwaczy Suliqua, odsetka pacjentów przyjmujących insulinę posiłkową 3 razy dziennie w schemacie leczenia BI + bolus ± OAD oraz liczby zużytych pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

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

Populacja

Wnioskodawca przeprowadził prognozy dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględniając dane zaczerpnięte z raportu NFZ dotyczące pacjentów z cukrzycą pt. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” oraz dane z nieopublikowanego badania PDS 2021 [REDAKTOWANE].

Kolejne kroki oszacowań prowadzące do liczebności populacji stosującej preparat Suliqua po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5, 2.6)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok	II rok	
A.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Prognozowana liczba pacjentów na lata 2023, 2024. Prognozę liniową przeprowadzono w oparciu o liczbę dorosłych pacjentów przyjmujących insulinę w latach 2013–2019. Źródło: Raport NFZ o Zdrowiu. Cukrzyca
B.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Źródło: PDS 2021
C.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	A.*B.
D.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Źródło: PDS 2021
E.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Źródło: PDS 2021
F.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	C.*D.
G.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	C.*E.
H.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	F.+G.
I.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Źródło: PDS 2021
J.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	H.*I.
K.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Źródło: PDS 2021
L.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	J.*K.
M.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie Wnioskodawcy: [REDACTED] Źródło: PDS 2021
N.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	L.*M.

Dawkowanie

Wnioskodawca średnie miesięczne zużycie oparł o nieopublikowane dane sprzedażowe [REDACTED]

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty produktu leczniczego Suliqua;
- koszty insulin oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych;
- koszty pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi.

W obliczeniach nie uwzględniono kosztów związanych z przebiegiem cukrzycy, m.in. koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych, prewencji sercowo-naczyniowej, ujętych w analizie ekonomicznej, z uwagi na niewielkie różnice ww. kategorii kosztowej w ramieniu interwencji i komparatora.

Szczegółowa charakterystyka poszczególnych kategorii kosztowych została przedstawiona w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

Wnioskodawca udziały w rynku określił przyjmując następujące założenia:

- prognozowany udział Suliqua w I roku będzie [redacted];
- prognozowany udział Suliqua w II roku [redacted];
- udział poszczególnych prezentacji leku Suliqua oparto o dane z badania LixiLan-L;
- udziały komparatorów [redacted];
- produkt leczniczy Suliqua będzie zastępował technologie opcjonalne [redacted];

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Udziały produktu leczniczego Suliqua (na podstawie BIA wnioskodawcy, tabela 53, AE wnioskodawcy, tabela 62 oraz tabela 63)

Parametr		Scenariusz	I rok	II rok
Rozpowszechnienie		Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
		Wariant maksymalny	[redacted]	[redacted]
		Wariant minimalny	[redacted]	[redacted]
Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy	Suliqua 100 IU + 33,33 µg/ml (olive pen)	Analiza podstawowa	[redacted]	
	Suliqua 100 IU + 50 µg/ml (peach pen)		[redacted]	
	Suliqua 100 IU + 33,33 µg/ml (olive pen)	Analiza wrażliwości	[redacted]	
	Suliqua 100 IU + 50 µg/ml (peach pen)		[redacted]	

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

* Wariant maksymalny i minimalny rozpowszechnienia produktu leczniczego Suliqua

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują [redacted] wydatków w wariacie [redacted] o blisko [redacted] natomiast w wariacie [redacted]

Wyniki otrzymane z perspektywy wspólnej

Szczegółowe wyniki analizy z perspektywy NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 73. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Oszacowania oparto na danych z nieopublikowanego badania epidemiologicznego PDS 2021. Pełne porównanie nie jest jednak możliwe, z uwagi na brak danych w bazie NFZ dot. poziomu HbA1c. co zostało zaznaczone w wierszu poniżej oraz w rozdziale 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrano horyzont 2-letni zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
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?	?	Wnioskodawca wielkość udziałów leków w rynku opiera [redacted] oraz potencjalne korzyści w zakresie przestrzegania zaleceń oraz kontroli glikemii mogą przyczynić się do większego przejęcia rynku niż założony (patrz: rozdz. 6.3.1).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności pacjentów, których obejmuje wskazanie wnioskowanej. Jednym z parametrów nie raportowanym w bazie jest poziom HbA1c Wnioskodawca oparł oszacowania udziałów w rynku o nieopublikowane badanie PDS 2021. [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, w tym wartości skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 6)

- Oszacowanie wielkości populacji docelowej analizy opracowano na podstawie danych zaczerpniętych z raportu NFZ „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” (dane dotyczące lat 2013–2019) oraz danych pochodzących z badania PDS otrzymanego od Zamawiającego (dane z roku 2020). Kompilacja danych pochodzących z różnych źródeł oraz konieczność przeprowadzenia prognoz na podstawie dostępnych danych historycznych prowadzą do wzrostu niepewności uzyskanych wyników. Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie liczebności populacji docelowej.
- W analizie dawkowanie leków wchodzących w skład komparatorów przyjęto na podstawie DDD. Rzeczywiste zużycie może odbiegać od uwzględnionego w niniejszej analizie.
- Udziały komparatorów określono w oparciu o dane dotyczące zmian insulinoterapii wśród pacjentów z T2DM. W obliczeniach przyjęto, że w obu latach analizy udziały komparatorów nie ulegną zmianie. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

Komentarz Analityka Agencji

Zgodnie z danymi NFZ udziały leków w populacji chorych z cukrzycą typu II uległy niewielkiej zmianie w czasie (szczegóły rozdz. 3.3).

Rozpowszechnienie preparatu Suliqua w scenariuszu nowym analizy

Komentarz Analityka Agencji

Wnioskodawca szacując udziały w rynku produktu leczniczego Suliqua, wykorzystał dane

. W chwili obecnej na rynku polskim nie są dostępne preparaty złożone zawierające w składzie analog GLP-1. Warto zauważyć, że w oparciu o opinie ekspertów, produkt leczniczy Suliqua stanowiłby atrakcyjną alternatywę z uwagi na m.in. zmniejszenie liczby wklęć dziennie w porównaniu do innych dostępnych terapii, co może przełożyć się na poprawę jakości życia pacjenta i na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarza. Eksperti zwrócili również uwagę na rzadsze pomiary glikemii, mniejsze ryzyko hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała oraz możliwą de-intensyfikację insulinoterapii (szczegóły: rozdz. 3.4.2).

Należy przy tym zaznaczyć, że długodziałające insuliny są dostępne we wskazaniu zawężonym tj. Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) oraz za odpłatnością 30%. Prezes Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków Anna Śliwińska zaznaczyła, że stosowanie ocenianej technologii będzie zależało w dużej mierze od ceny leku dla pacjenta, w przypadku

5. *Przyjęto, że preparat Suliqua będzie zastępował pozostałe opcje terapeutyczne obecnie stosowane w populacji docelowej niniejszej analizy w sposób proporcjonalny do ich aktualnych udziałów. Wydaje się, że produkt leczniczy Suliqua w pierwszej kolejności powinien zastąpić terapie najbardziej zbliżone charakterystyką, tj. terapię LAA + OAD. Jednocześnie dzienny koszt schematu LAA + OAD jest wyższy niż dzienny koszt pozostałych komparatorów z perspektywy Płatnika publicznego i pacjenta (z perspektywy płatnika publicznego dzienny koszt LAA + OAD jest niższy tylko w przypadku porównania ze schematem Ryzodeg + OAD). A zatem przyjęte podejście należy uznać za konserwatywne.*
6. *Przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci stosujący terapię BI + bolus + OAD przyjmują insulinę posiłkową 1 raz dziennie, co może wpłynąć na zaniżenie kosztów w ramieniu komparatorów. Ze względu na zwiększoną liczbę podań insuliny w ciągu doby terapia BI + bolus 3x/d + OAD jest terapią droższą w stosunku do terapii BI + bolus 1x/d + OAD, zatem takie podejście należy uznać za konserwatywne. Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie tego parametru.*
7. *Dane kosztowe, dane dotyczące zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi oraz dane dotyczące zużycia poszczególnych wstrzykiwaczy leku Suliqua® zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.*

Dodatkowe ograniczenia

1. W przeprowadzonej analizie wrażliwości

. W obliczeniach wykorzystano maksymalną liczebność populacji wyznaczoną w oparciu o opinie ekspertów klinicznych tj. 20 tys. Warto zaznaczyć, że oszacowania własne ekspertów zarówno w odniesieniu do liczebności populacji objętej wnioskiem oraz odsetków osób stosujących po objęciu refundacją Suliqua charakteryzowały się pewną zmiennością (szczegóły: rozdz. 3.3). Nie są obecnie opublikowane i dostępne

dane pozwalające na dokładne określenie zarówno populacji analizowanej ani możliwych udziałów w rynku. Eksperti szacując potencjalne odsetki nie mieli informacji o kategorii odpłatności w jakiej potencjalnie będzie dostępny oceniany produkt leczniczy.

2. W modelu BIA [redacted] wyniki wpływu na budżet.

3. W analizie BIA i AE wnioskodawca przyjął, że [redacted]

4. Wnioskodawca zaproponował cenę leku, która zgodnie z zapisami Ustawy o Refundacji kwalifikuje produkt leczniczy Suliqua [redacted]. Biorąc pod uwagę, że produkt leczniczy Suliqua stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych: insuliny glargine, tj. analogu insuliny bazalnej i liksysenatydu, tj. agonisty receptora GLP-1, warto zauważyć, że obecnie refundowane analogi GLP-1, tj. dulaglutyd i semaglutyd (liksysenatyd nie jest refundowany) a także insulina glargine są dostępne za odpłatnością 30%. Podobnie inhibitory SGLT-2. Wnioskodawca zwraca uwagę, iż koszt [redacted]

(szczegóły: BIA Wnioskodawcy, s. 68).

Należy zaznaczyć, że 4-tygodniowy koszt produktu leczniczego Suliqua [redacted] z perspektywy wspólnej wynosi:

– Suliqua 100 IU + 33,33 µg/ml (olive pen): [redacted]

– Suliqua 100 IU + 50 µg/ml (peach pen): [redacted]

Koszt 4-tygodniowej (DDD: 40 IU) terapii insuliną glargine, wchodzącej w skład ocenianego produktu leczniczego, z perspektywy wspólnej wynosi 131,5 zł (jest to najtańsza z insulin LAA).

Należy również zauważyć, że przedstawione koszty analogów GLP-1 nie zawierają potencjalnego RSS.

[redacted] porównać. Ponadto, jak wskazano powyżej, koszt terapii produktem leczniczym Suliqua jest zależny od dawki insuliny.

[redacted] W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne, uwzględniające [redacted] (szczegóły rozdz. 6.3.3).

5. W oszacowaniach nie odniesiono się do przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Warto zaznaczyć, że eksperci kliniczni zwrócili uwagę na możliwy korzystny wpływ uproszczenia modelu terapii cukrzycy typu II. Prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz wskazała, że *podanie insuliny bazowej i agonisty receptora dla GLP-1 w jednej iniekcji zwiększa szansę na realizację zaleceń u pacjentów mających problem z ich przestrzeganiem i odmawiającej zwiększenia ilości iniekcji*. Natomiast prof. Mariusz Dąbrowski zaznaczył, że (...) *Większość osób z cukrzycą typu 2 (T2D) będzie wymagało intensyfikacji leczenia, co często skutkuje bardziej złożonym schematem terapeutycznym, który może mieć negatywny wpływ zarówno na jakość życia (QoL), jak i na przestrzeganie zaleceń*.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.7.2, A.1).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Natomiast z uwagi na fakt, iż oszacowania liczebności populacji, która będzie stosować technologię ocenianą, wiążą się z pewną niepewnością (szczegóły: rozdz. 6.3.1) oraz, że wielkość populacji przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne, przyjmując alternatywną liczebność analizowanej populacji, u której produkt leczniczy będzie stosowany tj. 20 tys. (wariant maksymalny) zgodną z opinią ekspertów.

Dodatkowo przeprowadzono analizę z uwzględnieniem wariantu, w którym oceniane prezentacje leku Suliqua

Przeprowadzone oszacowania stanowiły jednokierunkową analizę wrażliwości – wszystkie pozostałe parametry modelu pozostały niezmiennione, w perspektywie płatnika publicznego, przyjęcie:

populacji wynoszącej 10 000 (w I roku oraz 20 000 (w II roku wiążano się z kosztami inkrementalnymi wynoszącymi odpowiednio

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza dodatkowa. Perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Perspektywa NFZ [mln PLN]			Źródła i założenia
	Rok	I rok	II rok	
Wariant maksymalny z uwzględnieniem opinii ekspertów – liczebność populacji 20 tys. (udział w rynku w II roku)	Wydatki Inkrementalne			Założenia zgodne z analizą podstawową Wnioskodawcy w wariancie . Maksymalna liczebność populacji leczonej Suliqua zgodne z opinią ekspertów wynosząca 20 tys. Przyjęto, że, wielkość populacji wyniesie 10 tys. (udział w rynku w I roku oraz 20 tys. (udział w rynku w II roku). W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy.
Niższa cena leku	Wydatki Inkrementalne			Uwzględniając zapisy Ustawy o refundacji, przyjęty koszt dzienny to z perspektywy NFZ + pacjent W obliczeniach wykorzystano model Wnioskodawcy, inne założenia zgodnie z analizą podstawową BIA .

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine i liksysenatydu) w połączeniu z MET lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Suliqua spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego zarówno w wariancie [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. [redacted]

[redacted] Z uwagi na powyższe przeprowadzono obliczenia własne, zakładając alternatywną liczebność populacji stosującą produktu leczniczy Suliqua w populacji docelowej w oparciu o opinię ekspertów. W perspektywie [redacted], przyjęcie populacji wynoszącej 10 tys. w I roku oraz 20 tys. w II roku wiązało się z kosztami inkrementalnymi wynoszącymi odpowiednio [redacted]

W oszacowaniach przyjęto wariant maksymalny tj. 20 tys. osób. Należy przy tym zaznaczyć, że jest mało prawdopodobne, aby preparat osiągnął tak duże udziały w rynku tj. [redacted] w pierwszych dwóch latach refundacji. Oszacowania ekspertów zarówno w odniesieniu do liczebności populacji z analizowanym wskazaniem (15-100 tys.) oraz odsetków osób stosujących po objęciu refundacją Suliqua (20-80%) charakteryzowały się pewną zmiennością. Ekspersi szacując potencjalne udziały w rynku nie mieli informacji o kategorii odpłatności w jakiej potencjalnie będzie dostępny oceniany produkt leczniczy.

Warto zauważyć, że zgodnie z opinią eksperta stosowanie ocenianej technologii będzie zależało w dużej mierze od ceny leku dla pacjenta, w przypadku [redacted]

W przypadku założenia [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na

Przyjęcie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd, IGlarLixi) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą 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 – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.06.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Suliqua*, *lixisenatide*, *insulinum glargine*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (szkocką SMC 2020, norweską NMA 2018 i szwedzką TLV 2017), 1 pozytywną warunkowo (kanadyjską CADTH 2019) oraz 3 rekomendacje negatywne (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2020 i australijską PBAC 2018).

W ramach rekomendacji CADTH 2019 oraz PBAC 2018 oceniano wskazanie analogiczne do wnioskowanego w niniejszym raporcie, natomiast w rekomendacjach HAS 2021, SMC 2020, NMA 2018 i TLV 2017 rozpatrywano populację dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, których choroba była niewystarczająco kontrolowana pomimo leczenia metforminą (w monoterapii), metforminą w połączeniu z innym OAD lub z insuliną bazową. W rekomendacji G-BA 2020 ocenianym wskazaniem była niewystarczająco kontrolowana cukrzyca typu 2, natomiast wcześniejszego leczenia nie sprecyzowano.

W rekomendacjach pozytywnych zwracano głównie uwagę na wykazaną w bezpośrednim porównaniu (badanie LixiLan-L) wyższą skuteczność leku Suliqua w porównaniu do insuliny glargine, gdzie pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana HbA1c od wartości wyjściowej do 30. tygodnia badania. W rekomendacjach przedstawiano również wykazaną w ramach porównania pośredniego nie niższą skuteczność ocenianego leku względem podawanych osobno składników leku (insuliny glargine i liksysenatydu), jednocześnie podkreślając niższe koszty podania preparatu Suliqua, które wynikają m.in. z wykorzystania do tego celu jednej (a nie dwóch) ampułkostrzykawki.

Organizacja CADTH 2019 uzależniła pozytywną rekomendację od obniżenia ceny leku Suliqua do poziomu nieprzekraczającego łącznych kosztów leczenia osobnymi lekami (liksysenatydem i insuliną glargine).

Autorzy rekomendacji HAS 2021, po przeanalizowaniu dodatkowych badań klinicznych ocenili, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Suliqua jest niewystarczająca w ramach ocenianego wskazania i zdecydowali się podtrzymać negatywną rekomendację z 2018 roku. Podobnie australijski PBAC w 2018 roku negatywnie zaopiniował refundację wnioskowanego leku, argumentując to brakiem wystarczających korzyści w porównaniu z dotychczas refundowanym skojarzeniem insuliny glargine i eksenatydu. W niemieckiej rekomendacji G-BA 2020, wydanej na podstawie raportu IQWiG, (który został sporządzony na podstawie ograniczonych danych), wskazano, iż nie odnaleziono danych pozwalających na wystarczającą ocenę dodatkowej korzyści stosowania leku Suliqua.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 75. Rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej interwencji w leczeniu niekontrolowanej cukrzycy typu 2

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2021/2018 (Francja)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów w leczeniu słabo kontrolowanej cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii oprócz diety i aktywności fizycznej oraz w skojarzeniu z metforminą z lub bez inh bitorów SGLT2</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>W przedstawionej rekomendacji podtrzymano decyzję z 2018 roku, w ramach której nie wykazano korzyści klinicznej terapii IGLarLixi + MET w postaci redukcji HbA1c, zmniejszenia zużycia insuliny czy chorobowości i śmiertelności w porównaniu ze schematem wielokrotnych wstrzyknięć insuliny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendację negatywną z 2018 roku uzasadniono m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brakiem wykazania wyższości liksysenatydu w porównaniu z placebo (badanie ELIXA) odnośnie klinicznie istotnego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu niezakończony zgonem, i hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; • niską skutecznością liksysenatydu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w redukcji HbA1c, w porównaniu z placebo lub aktywnymi komparatorami. <p>W ramach obecnej rekomendacji przeanalizowano dodatkowe dowody z badań klinicznych LixiLan-G i SOLIMIX. Wzięto pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iż nowe dane ograniczone zostały do wyniku non-inferiority w porównaniu z gotowym analogiem insuliny odnośnie zmiany HbA1c; • brak danych dotyczących zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym lub nerkowym ze stosowania liksysenatydu, podczas gdy dla innych leków przedstawiono tego typu dane; • słabo udowodniony stosunek skuteczności do działań niepożądanych preparatu SULIQUA (liksysenatyd/insulina glargine) w odniesieniu do komparatorów. <p>Biorąc pod uwagę wszystkie elementy, Komitet ocenił, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu SULIQUA (liksysenatyd/insulina glargine) jest niewystarczająca w ramach ocenianego wskazania.</p>
<p>SMC 2020 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie (w skojarzeniu z metforminą) dorosłych chorych na cukrzycę typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii, jeśli nie zapewnia jej sama metformina lub metformina w skojarzeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym lub insuliną bazową</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Ograniczenie SMC: do stosowania u pacjentów, u których nie można kontrolować choroby poprzez stosowanie insuliny bazowej (hemoglobina glikozylowana [HbA1c] > 7,5% [59mmol/mol]) i dla których odpowiedni jest agonista receptora GLP-1 jako dodatkowa terapia intensyfikująca do analogów insuliny bazowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badania LixiLan-L wykazały przewagę skuteczności leku Suliqua stosowanego z metforminą nad insuliną glargine z metforminą w redukcji HbA1c po 30 tygodniach leczenia z bezwzględną różnicą HbA1c wynoszącą 0,5%. Europejska Agencja Leków uznała, że wynik redukcji HbA1c w 30. tygodniu jest na granicy istotności klinicznej, ponieważ liksysenatyd w mniejszym stopniu przyczynia się do obniżenia stężenia glukozy przez połączenie niż insulina glargine. Przyznała jednak również, że podobne zmniejszenie HbA1c przez zwiększenie dawki insuliny prawdopodobnie skutkowało by przyrostem masy ciała i zwiększonym ryzykiem hipoglikemii.</p> <p>Przeprowadzono również porównania pośrednie z innymi komparatorami (preparaty insuliny bazowych ± 1 lub 2 doustne leki przeciwcukrzycowe lub agonista GLP-1), jednak w rekomendacji nie przedstawiono ich wyników. W przeprowadzonej analizie kosztów użyteczności (CUA) w odniesieniu do komparatorów stosowanie Suliqua wiązało się z niższymi kosztami w horyzoncie dożywotnym, ale i mniejszym QALY.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak dowodów na skuteczność insuliny glargine/liksysenatydu u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi innymi niż metformina; • brak dowodów na skuteczność insuliny glargine/liksysenatydu w dłuższym niż 30 tyg. okresie obserwacji, • ograniczenia dot. badania LixiLan-L (badanie otwarte, dawka insuliny glargine w ramieniu porównawczym została ograniczona do 60 jednostek na dobę); • niepewność dowodów z porównań pośrednich.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA/IQWiG 2020 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (z innym lekiem hipoglikemizującym lub bez niego) lub 2 innymi lekami przeciw cukrzycowymi (innymi niż insulina)	<p>Rekomendacja negatywna*</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści stosowania insuliny glargine/ liksysenatydu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (preparaty insuliny ludzkiej w skojarzeniu z metforminą lub empagliflozyną/liraglutylem) w ocenianej populacji. Dodatkowa korzyść nie została zatem udowodniona.</p> <p><i>*ze względu na warunki pracy podczas pandemii koronawirusowa ocena została przeprowadzona bez wykorzystania poufnych danych z dokumentacji dostarczonej przez firmę.</i></p>
CADTH 2019 (Kanada)	Jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną insuliną podstawową (mniej niż 60 jednostek na dobę) w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Produkt leczniczy jest rekomendowany pod warunkiem zapewnienia kosztów terapii nieprzekraczających łącznych kosztów leczenia osobnymi lekami (liksysenatydem i insuliną glargine) w ramach leczenia cukrzycy typu 2).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym (Lixilan-L) wykazano statystycznie istotną poprawę odnośnie redukcji HbA1c na korzyść IGlarLixi w porównaniu z insuliną glargine. Również przeanalizowane dowody kliniczne w ramach porównania pośredniego były wystarczające, aby komitet zalecił refundację ocenianego produktu.</p> <p>Odnośnie kontroli glikemii, jedynym komparatorem, z którym porównanie było korzystne dla IGlarLixi we wszystkich punktach końcowych, było połączenie insuliny bazowej z jednym doustnym lekiem przeciw cukrzycowym. IGlarLixi był także potencjalnie lepszy w zmniejszaniu przyrostu masy ciała w porównaniu ze schematami insulinowymi i inhibitorami DPP-4 w połączeniu z insuliną podstawową, ale nie w porównaniu z agonistami receptora GLP-1 w połączeniu z insuliną podstawową (z wyjątkiem albiglutylu). Nie przedstawiono wyników dla porównań z insuliną degludec/liraglutyl, liraglutylem, dulaglutylem lub jakimkolwiek inhibitorem DPP- 4. Odnaleziono w ramach przeglądu literatury porównanie IGlarLixi z insuliną degludec/liraglutyl (Evans i wsp. 2018) wykazało, że IGlarLixi jest mniej skuteczny w zmniejszaniu stężenia hemoglobiny HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej oraz w zmniejszaniu masy ciała.</p> <p>W rekomendacji zwrócono również uwagę, że na efektywność kosztową terapii (przeprowadzono CUA) w dużej mierze wpływa przyjęte dawkowanie. Przy niższych dawkach koszt leku Suliqua jest niższy niż suma kosztów refundowanych leków zawierających poszczególne substancje czynne wchodzące w skład leku Suliqua.</p>
PBAC 2019 (Australia)	Dorośli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Przeprowadzono porównanie pośrednie ocenianej terapii z refundowanym (w Australii) komparatorem, którym było skojarzenie insuliny glargine z eksenatydem. Przedstawiono następujące wnioski:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki pośredniego porównania odnośnie redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej wykazały, że górna granica przedziału ufności wykraczała poza przyjęty margines założenia o równoważności obu terapii (ang. non-inferiority margin). PBAC uznał, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności wnioskowanej interwencji jest niepewne, aczkolwiek może być uzasadnione, biorąc pod uwagę kluczowe parametry, które zmieniały się w badaniach. • Zarówno stosowanie insuliny glargine z liksysenatydem, jak i insuliny glargine z eksenatydem wiązały się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem masy ciała w 30. tygodniu w porównaniu z leczeniem insuliną glargine. Jednak zmniejszenie masy ciała dla insuliny glargine z eksenatydem było większe niż dla insuliny glargine z liksysenatydem. • PBAC uznał, że oceniana terapia nie była gorsza pod względem bezpieczeństwa w porównaniu z wybranym komparatorem. • Zmniejszenie zużycia insuliny (ang. insulin-sparing effect) w przypadku stosowania terapii IGlarLixi w porównaniu z insuliną glargine z eksenatydem nie wydaje się być poparte odpowiednimi dowodami. • Komitet uznał wynik analizy ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów) za niepewny, biorąc pod uwagę, że koszt produktu jest znacznie wyższy niż w przypadku insuliny glargine w przeliczeniu na dawkę oraz biorąc pod uwagę możliwość stosowania tańszych leków z wykazu PBS. <p>W rekomendacji zwrócono również uwagę na znaczne różnice pomiędzy badaniami wykorzystanymi do porównania pośredniego w zakresie charakterystyki wyjściowej, dozwolonych leków towarzyszących, schematów zwiększania dawki i celów leczenia.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>NMA 2018 (Norwegia)</p>	<p>Leczenie dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 w skojarzeniu z metforminą, gdy metformina w skojarzeniu z agonistą receptora GLP-1 lub insuliną podstawową nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Na podstawie przedstawionych dowodów NMA podjęła decyzję o umieszczeniu leku Suliqua na liście refundacyjnej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W oparciu przedstawioną dokumentację dotyczącą skuteczności klinicznej leku Suliqua Norweska Agencja Leków uważa, że jest wystarczająco prawdopodobne, że lek nie jest gorszy od połączenia refundowanych osobnych preparatów insuliny NPH i liksysenatydu, a także insuliny glargine i liksysenatydu. Dowody oparto na wynikach porównania pośredniego dostępnych badań klinicznych (LixiLan-O, LixiLan-L i GetGoal-L). Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała niższe koszty stosowania leku Suliqua w porównaniu do komparatora, czyli kombinacji insuliny NPH z liksysenatydem. Spełniony został zatem wymóg, zgodnie z którym współczynnik k efektów leczniczych leku do jego kosztów mieści się w granicach założonych przez NMA.
<p>TLV 2017 (Szwecja)</p>	<p>Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli glikemii poprzez metforminę i długo działającą insulinoterapię oraz gdy leczenie analogiem GLP-1 zostanie uznane za właściwe.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Ograniczenie TLV: do stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie uzyskali odpowiedniej kontroli glikemii poprzez metforminę i długo działającą insulinoterapię oraz gdy leczenie analogiem GLP-1 zostanie uznane za wskazane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki porównania pośredniego dostępnych badań klinicznych wykazały, że skuteczność leku Suliqua jest wyższa w porównaniu z leczeniem skojarzonym osobnymi substancjami (insuliną glargine oraz liksysenatydem) w zakresie obniżenia poziomu HbA1c czy częstości epizodów hipoglikemii. Wyniki analizy ekonomicznej (CUA), w której dokonano porównania ze skojarzeniami insulina glargine + liksysenatydu oraz insulina izofanowa (ludzka) + liksysenatydu wykazała, że Suliqua ma lepszy efekt przy niższych kosztach niż obie alternatywne terapie.</p> <p>Dodatkowo przeprowadzono porównanie pośrednie z produktem Xultophy (insulina degludec/liraglutyd). Wyniki badania wykazały, że leczenie preparatem Xultophy powoduje znacznie większą utratę wagi pacjentów w porównaniu z Suliqua. TLV zwróciło uwagę, że w przedstawionym porównaniu pośrednim nie uwzględniono zdarzeń sercowo-naczyniowych, natomiast wcześniejsze badania wykazały, że leczenie liraglutylem zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń czego nie wykazano w przypadku liksysenatydu. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z Xultophy wykazały, że lek Suliqua jest tańszy i mniej skuteczny niż komparator, a koszt QALY oceniono jako wysoki.</p>

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CUA – analiza użyteczności kosztowej, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HAS – Haute Autorité de Santé; HbA1c – hemoglobina glikowana IGLarLixi – insulina glargine/liksysenatydu, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NMA – Nowegian Medicine Agency, insulina NPH – insulina izofanowa (ludzka), PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium. TLV – Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 76. Warunki finansowania leku Suliqua 100 j/ml + 33 mcg/ml ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę⁹ lek Suliqua w dawce 100 j./ml + 33 mcg/ml jest finansowany [REDACTED]

Tabela 77. Warunki finansowania leku Suliqua 100 j./ml + 50 mcg/ml ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

⁹ Dane zgodne z informacjami przedstawionymi we wniosku [REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.05.2022 r., znak PLR.4500.785.2022.2.JDZ, PLR.4500.786.2022.2.JDZ, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 50 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315924
- Suliqua, Insulinum glarginum + Lixisenatidum, Roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml + 33 mcg/ml, 3 wstrzykiwacze 3 ml, kod GTIN: 05909991315948

we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

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

Według wytycznych klinicznych w przypadku niepowodzenia monoterapii metforminą lub innym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD), kolejnym etapem jest wdrożenie terapii skojarzonej jednym bądź dwoma dodatkowymi OAD. Zalecane postępowanie po niepowodzeniu terapii podwójnej/potrójnej doustnymi lekami hipoglikemizującymi obejmuje rozpoczęcie terapii insuliną. Dalsza nieskuteczność leczenia wymaga intensyfikacji terapii i zgodnie z dostępnymi wytycznymi może opierać się na skojarzeniu agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 RA) i insuliny podstawowej, a w kolejnym etapie dodaniu insuliny doposiłkowej (jedna dawka do dużego posiłku).

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Suliqua we wnioskowanym wskazaniu wskazał następujące schematy terapeutyczne:

- długodziałający analog insuliny (LAA) ± doustny lek przeciwcukrzycowy (OAD);
- insulina bazalna (BI) + bolus 1–3 razy / dobę ± OAD;
- mieszanka insulinowa (MIX) ± OAD;
- mieszanka insuliny degludec i aspart (IDegAsp) ± OAD.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie wnioskodawcy w ramach porównania bezpośredniego przedstawiono dwa badania RCT porównujące ocenianą interwencję, tj. lek Suliqua (insulina glargine + liksyzenatyd, IGLarLixi) z wybranymi komparatorami:

- długodziałającym analogiem insuliny (LAA) – insuliną glargine (IGlar) – badanie LixiLan-L
- mieszanką insuliny (MIX) – insuliną dwufazową aspart 30 (BIAsp30) – badanie SoliMix.

Ponadto przedstawiono wyniki porównań pośrednich:

- IGLarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
- IGLarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD.

W badaniu LixiLan-L w 30-tygodniowym okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IGLarLixi ± OAD w porównaniu do IGLar ± OAD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. U pacjentów leczonych IGLarLixi ± OAD zaobserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych, natomiast u pacjentów stosujących IGLar ± OAD wykazywano przyrost średniej masy ciała. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Ponadto nie osiągnięto statystycznie istotnych różnic w zakresie średniej całkowitej dobowej dawki insuliny.

W badaniu SoliMix w 26-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że wnioskowana interwencja (GlarLixi + OAD) nie jest gorsza (hipoteza non-inferiority) od komparatora BiAsp 30 + OAD w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. W grupie przyjmującej ocenianą interwencję docelowy poziom HbA1c <7% został osiągnięty u wyższego odsetka pacjentów niż w grupie komparatora (42% vs 32%).

W grupie GlarLixi + OAD zaobserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała względem wartości wyjściowych, a także mniejsze dobowe zużycie dawki insuliny. Ponadto wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GlarLixi + OAD w zakresie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D, w tym przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Badania skuteczności praktycznej potwierdzają, że stosowanie IGlarLix wiąże się z redukcją poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej dla około 6-miesięcznego okresu obserwacji, a także redukcją masy ciała. Zdarzenia niepożądane raportowano tylko u kilku procent pacjentów, natomiast prawdopodobnie wynika to z faktu, że w badaniach skuteczności praktycznej AEs generalnie są rzadziej sprawozdawane niż w badaniach klinicznych.

Wyniki przeprowadzonych w analizie wnioskodawcy porównań pośrednich IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD oraz IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD również wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych oraz w zakresie redukcji masy ciała. Należy zwrócić jednak uwagę, że dla porównania IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany średniej dobowej dawki insuliny, a dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp nie przedstawiono danych w zakresie tego punktu końcowego.

Należy także mieć na uwadze, że dowody pochodzące z porównania pośredniego cechują się ograniczoną wiarygodnością, m.in. ze względu na różnice w definicji punktów końcowych między poszczególnymi badaniami.

Głównym ograniczeniem analiz jest brak długoterminowych danych. Wyniki z badań RCT pochodzą z 26-tygodniowego i 30-tygodniowego okresu obserwacji, a w badaniach skuteczności praktycznej okres obserwacji był zbliżony. Ponadto w analizie wnioskodawcy nie wykazano jednoznacznie, aby stosowanie preparatu złożonego Suliqua i związana z tym mniejsza liczba iniekcji wpływała znacząco na przestrzeganie zaleceń przez pacjenta, co jest wskazywane przez ekspertów jako potencjalna zaleta leku. W ocenie bezpieczeństwa nie odniesiono się do częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Redukcja średniej całkowitej dobowej dawki insuliny u pacjentów przyjmujących IGlarLix wykazana została tylko w przypadku porównania z jednym komparatorem.

Podsumowując, wyniki analizy wskazują, że IGlarLixi ± OAD w porównaniu do IGlar ± OAD w większym stopniu redukuje poziom HbA1c względem wartości wyjściowych, a IGlarLixi + OAD jest nie gorsze (hipoteza non-inferiority) od komparatora BiAsp 30 + OAD. Ponadto dla obu porównań wykazano korzystny wpływ na redukcję masy ciała. Dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD nie wykazano jednak różnic w częstości występowania hipoglikemii między grupami. Ponadto nie wykazano jednoznacznie, w stosunku do wszystkich komparatorów, aby stosowanie preparatu złożonego IGlarLixi zwiększało przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, czy też pozwalało na zmniejszenie dawki insuliny.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu SoliMix w 26-tygodniowym okresie obserwacji wykazano statystycznie istotną niższą częstość występowania epizodów hipoglikemicznych ogółem w grupie GlarLixi + OAD w porównaniu do BiAsp 30 + OAD (hipoglikemia ogółem: 31% vs 42%, hipoglikemia udokumentowana poziomu 1: 26% vs 39%). Natomiast w badaniu LixiLan-L w 30-tygodniowym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między IGlarLixi ± OAD a IGlar ± OAD w tym zakresie (objawowa udokumentowana hipoglikemia 40% vs 42%).

W porównaniu pośrednim IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie, różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano jedynie w przypadku hipoglikemii nocnej dla porównania IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD.

W badaniu SoliMix zdarzenia niepożądane ogółem występowały u porównywalnego odsetka pacjentów (33% vs 28%), natomiast w grupie przyjmującej ocenianą interwencję znacznie częściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10% vs 2%) i nudności (7% vs 0%). W badaniu LixiLan-L zdarzenia niepożądane ogółem również występowały u porównywalnego odsetka pacjentów w obu grupach, aczkolwiek odsetek ten był wyższy (52% vs 53%) niż w badaniu SoliMix. W grupie przyjmującej ocenianą interwencję znacznie częściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (17% vs 8%), nudności (10% vs 1%) i wymioty (4% vs 1%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy użyteczności kosztów, stosowanie produktu leczniczego Suliqua w skojarzeniu z OAD w porównaniu do komparatorów

W przeprowadzonej analizie konsekwencji kosztów wykazano, że koszt uzyskania roku życia skorygowanego jakością jest

Głównymi ograniczeniami analizy jest niepewność odnośnie wykazanej przewagi w skuteczności wnioskowanej terapii względem niektórych komparatorów (ze względu na oparcie założeń modelu o wyniki porównania pośredniego oraz zestawienia wyników) oraz duża niepewność odnośnie przyjętego czasu trwania leczenia wnioskowaną interwencją na poziomie 3 lat. Warto zauważyć, że w niektórych odnalezionych analizach ekonomicznych dotyczących stosowania wnioskowanej interwencji, przyjmowano czas terapii na poziomie 5 lat,

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Suliqua spowoduje wydatków płatnika publicznego zarówno w wariantcie

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową.

Z uwagi na powyższe przeprowadzono obliczenia własne, zakładając alternatywną liczebność populacji stosującej produkt leczniczy Suliqua w populacji docelowej w oparciu o opinię ekspertów, w oszacowaniach przyjęto wariant maksymalny. W perspektywie , przyjęcie populacji wynoszącej 10 tys. w I roku oraz 20 tys. w II roku wiązało się z kosztami inkrementalnymi wynoszącymi odpowiednio

Warto zauważyć, że zgodnie z opinią eksperta stosowanie ocenianej technologii będzie zależało w dużej mierze od ceny leku dla pacjenta, w przypadku

[REDAKCYJNE] Ekspertsi szacując potencjalne udziały w rynku nie mieli informacji o kategorii odpłatności w jakiej potencjalnie będzie dostępny oceniany produkt leczniczy.

W przypadku założenia [REDAKCYJNE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (szkocką SMC 2020, norweską NMA 2018 i szwedzką TLV 2017), 1 pozytywną warunkowo (kanadyjską CADTH 2019) oraz 3 rekomendacje negatywne (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2020 i australijską PBAC 2018).

Autorzy rekomendacji pozytywnych zwracali uwagę na wykazaną w bezpośrednim porównaniu (badanie LixiLan-L) wyższą skuteczność leku Suliqua w porównaniu do insuliny glargine, nie niższą skuteczność względem podawanych osobno składników leku (insuliny glargine i liksysenatydu) oraz niższe koszty podania preparatu Suliqua, które wynikają m.in. z wykorzystania do tego celu jednej (a nie dwóch) ampułkostrzykawek.

W rekomendacjach negatywnych wskazywano na brak wystarczających korzyści w porównaniu z dotychczas refundowanymi opcjami terapeutycznymi w ocenianym wskazaniu, natomiast agencja CADTH uzależniła pozytywną rekomendację od obniżenia ceny leku Suliqua do poziomu nieprzekraczającego łącznych kosztów leczenia osobnymi lekami (liksysenatydem i insuliną glargine).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 78. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:		
1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia): Nie uwzględniono następujących dowodów naukowych: Shao 2022. Mimo że badanie nie spełniało kryteriów włączenia do AKL, powinno być uwzględnione jako dodatkowe źródło informacji, ponieważ dotyczy długoterminowych, tj. 5-letnich, wyników skuteczności i bezpieczeństwa.	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie, wskazując, że <i>nie było to badanie pierwotne, a symulacja długoterminowych efektów zdrowotnych przeprowadzona w oparciu o wyniki innych badań</i> . Najważniejsze wyniki badania Shao 2022 zostały omówione w dyskusji do analizy klinicznej wnioskodawcy.
II. W ramach analizy klinicznej (AKL):		
2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia): Wśród komparatorów należy uwzględnić leki z grupy GLP-1 stosowane w połączeniu z OAD i insuliną.	TAK	Przedstawiono wyjaśnienia. Wnioskodawca wyjaśnił, iż leki z grupy GLP-1 nie stanowią komparatorów dla wnioskowanej technologii. Jedyną hipotetyczną sytuacją, w której IGlarLixi może zastąpić terapię GLP-1 + insulina bazalna + OAD, jest zamiana aktualnego schematu na schemat zawierający IGlarLixi, aczkolwiek taka sytuacja w praktyce będzie miała miejsce bardzo rzadko, co więcej nie ma badań klinicznych (RCT) oceniających stosowanie IGlarLixi po wcześniejszej terapii GLP-1 + LAA.
III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
3. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 oraz § 5 ust. 12): Zakres użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 w AE wnioskodawcy oparto na danych z AWA Ozempic 2020. Nie przeprowadzono własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Przeprowadzono jedynie przegląd badań wtórnych (str. 214 AE).	NIE	Wg wnioskodawcy wykorzystane w analizie domyślne wartości użyteczności z modelu CORE oraz z AWA Ozempic 2020 wystarczająco dobrze odzwierciedlają stan aktualnej wiedzy naukowej we wnioskowanym wskazaniu.
4. Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia): 4a) W analizie wykorzystano dane z badania SoliMix, w którym oprócz MET, pacjenci mogli stosować również leki z grupy SGLT-2 (odsetek pacjentów stosujących leki z grupy SGLT-2 w badaniu wyniósł 23%). Natomiast w analizie podstawowej założono, że 0% pacjentów będzie stosować SGLT-2 z uwagi na brak refundacji ww. grupy leków we wnioskowanym wskazaniu. Nie przedstawiono jednak dowodów potwierdzających taką samą skuteczność kliniczną MET i MET+SGLT 2, w celu uzasadnienia powyższego podejścia.	NIE	W opinii wnioskodawcy dane z odnalezionego badania LixiLan-G (nieuwzględnionego w analizie ze względu na inną, niż wnioskowana, populację) wskazują, że „ <i>efekt terapeutyczny IGlarLixi nie zależy od tego, czy pacjent jednocześnie z IGlarLixi przyjmował leki z grupy SGLT-2, czy nie</i> ”.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
4b) W AE założono, że czas trwania terapii technologią wnioskowaną wyniesie 3 lata. Powyższy parametr nie został jednak zwalidowany względem innych analiz ekonomicznych i modeli dotyczących IGlarLixi. W AE Wnioskodawcy przedstawiono, że w jednej z analiz ekonomicznych (Pöhlman 2019) zmiana leczenia następuje po 5 latach, jednak nie odniesiono się do zaistniałej różnicy w założeniach. Należy też zaznaczyć, że przedstawione w rozdziale 3.7 zestawienie założeń w modelu Wnioskodawcy z założeniami dla produktów leczniczych stosowanych w innej populacji i na innym etapie leczenia wiąże się z ograniczeniami.	TAK	Uzupełniono.
4c) Brak wystarczającego uzasadnienia dla pominięcia w scenariuszu dodatkowym analizy leków z grupy GLP-1 w połączeniu z OAD i insuliną. Koszt tych leków w całości ponosi pacjent, podobnie jest w przypadku leków z grupy SGLT 2, które zostały uwzględnione w scenariuszu dodatkowym. Zatem należy przeprowadzić analogiczny wariant obliczeń z perspektywy wspólnej.	NIE	Wg wnioskodawcy leki z grupy GLP-1 stosowane w schemacie GLP-1 + BI + OAD nie stanowią komparatorów dla ocenianej technologii medycznej, dlatego nie zostały uwzględnione w analizie.
4d) Brak wystarczającego uzasadnienia dla niespójności AE i BIA w zakresie dawkowania ocenianej interwencji. [redacted]	TAK	Uzupełniono.
4e) Brak wystarczającego uzasadnienia dla pominięcia kosztów diagnostyki. Jeśli jest to koszt nieróżniący, należy przedstawić odpowiednie uzasadnienie. 4f) W AE w scenariuszu podstawowym uwzględniono domyślne wartości użyteczności z modelu CORE. Według wnioskodawcy wartości te są w większości spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach opublikowanego przeglądu systematycznego z Ozempic. Nie podano jednak, które wartości są spójne, a które nie i czy różnice w przypadku braku spójności są znaczące.	TAK	Uzupełniono.
5. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia): W analizach wykorzystano model centralny CORE, brak dostępu do modelu uniemożliwia jego weryfikację.	TAK	Umożliwiono dostęp.
6. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia): 6a) W analizie wrażliwości nie przetestowano zmian istotnego parametru modelu jakim jest cena wnioskowanej technologii. Należy przedstawić wariant, w którym cena produktu leczniczego Suliqua będzie obniżona do takiego poziomu, że zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 [redacted]	NIE	[redacted]
6b) W AE wielkość dawki IGlarLixi została oparta o dane z badań klinicznych LixiLan-L oraz SoliMix. Powyższy parament nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.	TAK	Analiza ekonomiczna została uzupełniona o scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający dawkowanie wykorzystane w analizie wpływu na budżet.
6c) W modelu wykorzystano dane z nieopublikowanego badania [redacted] a w ramach analizy wrażliwości nie oceniono niepewności związanej z ekstrapolacją wyników z próby na populację generalną tj. estymacji przedziałowej.	NIE	[redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>7. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia):</p> <p>a) W analizie wrażliwości należy przedstawić wariant, w którym cena produktu leczniczego Suliqua będzie obniżona do takiego poziomu, że zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 Ustawy o refundacji produkt zostanie zakwalifikowany do poziomu ██████████</p>	NIE	Wnioskodawca wyjaśnił, że cena leku nie jest wartością niepewną, w związku z tym nie ma potrzeby testowania tej wartości w analizie wrażliwości. Warto zauważyć, że obecnie refundowane analogi GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 są dostępne za odpłatnością 30%.
<p>7b) W BIA wielkość dawki rzeczywistej IGLarLixi została oparta o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę. Powyższy parament nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, co jest istotne biorąc pod uwagę, że w AE dawkowanie ustalono w oparciu o badanie RCT, zatem AE i BIA są niespójne w tym zakresie.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>7c) W BIA wykorzystano dane z nieopublikowanego badania ██████████, tym samym w ramach analizy wrażliwości:</p> <p>- nie oceniono ██████████,</p> <p>- nie oceniono niepewności związanej z wyznaczeniem odsetka populacji z poziomem HbA1c > 7%. Mianowicie, u znacznego odsetka tj. ██████████ badanych stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe nie odnotowano poziomu HbA1c. ██████████</p>	NIE/TAK	██████████
<p>8. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wnioskodawca wyznaczając liczebność populacji oparł się na danych sprzedażowych NFZ, nie przedstawiono oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne. Należy przedstawić alternatywny wariant obliczeń, w którym populacja docelowa wyprowadzona zostanie z danych epidemiologicznych, wraz ze szczegółowym przedstawieniem poszczególnych etapów szacowania populacji.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił następujące wyjaśnienia: <i>Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane NFZ odnośnie liczby pacjentów leczonych insuliną w Polsce. Dane te mają zatem charakter danych epidemiologicznych, a co więcej cechują się kompleksowością, gdyż obejmują praktycznie całą populację polską. Jednocześnie należy podkreślić, że nie odnaleziono innych wiarygodnych i kompleksowych danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów leczonych insuliną w Polsce, a nawet gdyby udało się takie dane zidentyfikować (np. z badań epidemiologicznych) to stanowiłyby one wycinek rzeczywistości, a ich wyniki musiałyby być ekstrapolowane na całą populację ze wszystkimi tego konsekwencjami. Dane NFZ obejmują całą populację, dzięki czemu nie ma konieczności ich ekstrapolacji, co zmniejsza niepewność oszacowania.</i>
V. Wskazanie źródeł danych:		
<p>9. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>a) Brak jest możliwości zweryfikowania niepublikowanego źródła ██████████, które nie zostało przekazane wraz z analizami.</p> <p>b) W rozdz. 12 AE (Zgodność z wymaganiami minimalnymi) na s. 209 wskazano, że zgodność z wymaganiami wyszczególnionymi w § 5.6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia przedstawiona jest w rozdz. 3.9.5 AE. Tymczasem w rozdziale tym i całej AE brak jest jakiegokolwiek odniesienia się do tego, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: Brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego: Brak niezgodności.

Analiza kliniczna:

Nie załączono opisu kwestionariuszy wykorzystanych w analizie.

Analiza ekonomiczna:

Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego wartości użyteczności przyjętych w analizie.

Analiza wpływu na budżet: Nie przeprowadzono wielokierunkowej analizy wrażliwości. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Aroda 2016	Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM. (2016) Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. <i>Dia Care</i> 39(11):1972–1980.
CADTH 2019	CADTH. (2019) Clinical Review Report Insulin glargine and lixisenatide injection (Soliqua) (Sanofi-Aventis) Indication: adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin (less than 60 units daily) alone or in combination with metformin.
Candido 2021	Candido R, Modugno M, Gabellieri E, Nicolucci A, Rossi MC, Larosa M, ON BEHALF OF ENSURE STUDYGROUP. (2021) 110-LB: Efficacy, Safety, and Appropriateness of iGlarLixi, a Fixed-Ratio Combination(FRC) in Type 2 Diabetes (T2D) in Real-World Settings: Results from the ENSURE Study. <i>Diabetes</i> 70(Supplement 1):110-LB.
Giorgino 2020	Giorgino F, Caruso I, Napoli R. (2020) Titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide: A simplified approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 170:108478.
Goldman 2017	Goldman J, Trujillo JM. (2017) iGlarLixi: A Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes. <i>Ann Pharmacother</i> 51(11):990–999.
Guja 2021	Guja C, Bala C, Cerghizan A, Mihai B, Moise M. (2021) Star.ro – real world data on effectiveness and safety of iglarlix in people with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs ± basal insulin treatment. <i>Diabetologia</i> 64(Suppl 1):268–269.
Home 2020	Home P, Blonde L, Kalra S, Ji L, Guyot P, Brulle-Wohlhueter C, Murray E, Shah R, Sayre T, Shaunik A. (2020) Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> 22(11):2179–2188.
Home 2021	Home PD, Mehta R, Hafidh KAS, Gurova OY, Alvarez A, Serafini P, Pourrahmat M. (2021) Efficacy and safety of GlarLixi versus IDegAsp: Results of a systematic literature review and indirect treatment comparison. <i>Diabetes Obes Metab</i> 1–10.
Huthmacher 2020	Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. (2020) Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. <i>Dia Care</i> 43(9):2303–2312.
Jammah 2021	Jammah AA. (2021) Indirect comparison of efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide and insulin degludec/insulin aspart in type 2 diabetes patients not controlled on basal insulin. <i>Prim Care Diabetes</i> 15:132–137.
Kis 2021	Kis JT, Nagy G, Kovacs G. (2021) Effectiveness of iGlarLixi, a Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide, in People with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Ther</i> 12(9):2517–2529.
Kumar 2017	Kumar S, Jang HC, Demirağ NG, Skjøth TV, Endahl L, Bode B. (2017) Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. <i>Diabet. Med.</i> 34(2):180–188.
Liakopoulou 2017	Liakopoulou P, Liakos A, Vasilakou D, Athanasiadou E, Bekiari E, Kazakos K, Tsapas A. (2017) Fixed ratio combinations of glucagon like peptide 1 receptor agonists with basal insulin: a systematic review and meta-analysis. <i>Endocrine</i> 56(3):485–494.
Maiorino 2018	Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, Giugliano D. (2018) Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> 20(9):2309–2313.
Rosenstock 2008	Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. (2008) Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents: Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. <i>Diabetes Care</i> 31(1):20–25.

Rosenstock 2021 Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. (2008) Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents: Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 31(1):20–25.

Scott 2017 Scott LJ. (2017) Insulin Glargine/Lixisenatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 77(12):1353–1362.

Tabak 2020 Tabák ÁG, Anderson J, Aschner P, Liu M, Saremi A, Stella P, Tinahones FJ, Wysham C, Meier JJ. (2020) Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis. *Diabetes Ther* 11(1):305–318.

Tinahones 2014 Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodríguez A. (2014) Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab* 16(10):963–970.

Trautmann 2018 Trautmann ME, Vora J. (2018) Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among individuals on basal insulin requiring treatment intensification. *Diabet Med* 35(6):694–706.

Vora 2015 Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. (2015) Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab* 17(12):1133–1141.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE/ACE 2020 A. J. Garber et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocrine Practice* Vol 26 No. 1 January 2020 107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022600/> (dostęp: 11.01.2021 r.)

ACP 2017/2018 A. Qaseem et al., Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians, *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M16-1860; <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/m16-1860> (dostęp: 11.01.2021 r.)

ADA 2021 American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S111–S124 https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1 (dostęp: 11.01.2021)

ADA EASD 2019 Buse, J.B., Wexler, D.J., Tsapas, A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 63, 221–228 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w> (dostęp 28.12.2020 r.)

ADA 2022 American Diabetes Association 2022, 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Dia Care* 45(Supplement 1):S125–S143 Źródło: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S125/138908/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment [data dostępu:3.06.2022 r.]

ADA/EASD 2018 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. (2018) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *DiaCare* 41(12):2669–2701. Źródło: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291106/> [data dostępu:3.06.2022 r.]

ADS 2020 Australian type 2 diabetes management algorithm, Australian Diabetes Society 2020; <https://diabetessociety.com.au/documents/ObesityManagementAlgorithm18.10.2016FINAL.pdf> (dostęp: 11.01.2021 r.)

CDA 2018 (aktualizacja 2020) Canadian Diabetes Association 2020, Clinical Practice Guidelines – Full Guidelines. Źródło: <http://guidelines.diabetes.ca/cpg> [data dostępu:3.06.2022 r.]

DC 2018	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018;42(Suppl 1):S1-S325. https://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf (dostęp: 11.01.2021)
ESC/EASD 2019	2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, European Heart Journal (2020) 41, 255-323; https://doi:10.1093/eurheartj/ehz48 (dostęp 28.12.2020 r.)
IDF 2017	International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes (dostęp: 23.12.2020)
MZSR 2016	Odborné odporúčanie ministrovi zdravotníctva, k 1.9.2016, http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/8291 (data dostępu: 29.08.2017 r.)
NICE 2020	Type 2 diabetes in adults: management; Last updated 16 December 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng28 (dostęp: 23.12.2020 r.)
NICE 2015 (aktualizacja 2022)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidance 2015 Type 2 diabetes in adults: management. Last updated: 31 March 2022 Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493 [data dostępu:3.06.2022 r.]
PHARMAC 2021	Decision to fund two new medicines for type 2 diabetes – Amended with Q&A https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-fund-two-new-medicines-for-type-2-diabetes/#main (data dostępu: 03.09.2021 r.)
PTD 2020	2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabetol 2020; 9, 1.; https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/68503 (dostęp: 23.12.2020 r.)
PTD 2022	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2022, Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Current Topics in Diabetes 2(1):1–130 Źródło: https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf [data dostępu:3.06.2022 r.]
RACGP 2020	The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx (dostęp: 11.01.2021 r.)
Rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów 2022	Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, Prazny M, Snoek F, Tankova T, Giugliano D, Khunti K. 2022, Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. Źródło: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13300-022-01222-2.pdf [data dostępu:3.06.2022 r.]
Rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów 2021	Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, Guyatt GH, Palmer SC, Rodriguez-Gutierrez R, Foroutan F, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, Walsh M, Frere L, Tunnicliffe DJ, Nagler EV, Manja V, Ásvold BO, i in. 2021, SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. BMJn1091 Źródło: https://www.bmj.com/content/bmj/373/bmj.n1091.full.pdf [data dostępu:3.06.2022 r.]
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. Edinburgh: SIGN; 2017. (SIGN publication no. 154). [November 2017]. https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf (dostęp: 11.01.2021)
SIGN 154	Scottish Intercollegiate Guidelines Network 154 Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes.A national clinical guideline, November 2017 Źródło: https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf [data dostępu:3.06.2022 r.]
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2018 Type 2 diabetes guideline. Źródło: https://www.guidelines.co.uk/diabetes/sign-type-2-diabetes-guideline/453869.article [data dostępu:3.06.2022 r.]
WHO 2020	Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva]: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1 (dostęp: 23.12.2020 r.)

Pozostałe publikacje

AWA Abasaglar 2016	Analiza Weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Zlecenie 161/2016
--------------------	--

AWA Levemir 2014	Analiza Weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Zlecenie 176/2014
AWA Ozempic 2020	Analiza Weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością zdefiniowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Zlecenie 298/2020
ChPL Suliqua	Charakterystyka produktu leczniczego Suliqua
Hałdaś 2015	Hałdaś M, Chudzicka A, Ziobro M, Rutkowski J, Glasek M, Lis J. Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. Dostęp: https://www.jhpor.com/article/1611-reaching-therapeutic-goals-impacts-on-estimated-cost-of-illness-for-patients-with-type-2-diabetes-in-poland#
Kapłon-Cieślicka 2014	Kapłon-Cieślicka A, Postula M, Rosiak M, Serafin A, Kondracka A, Trzepla E, Opolski G, Filipiak K. Ocena wyrównania metabolicznego chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych kardiologicznie na tle zmieniających się zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.
McCrimmon 2021	McCrimmon RJ, Falla E, Sha JZ, Alsaleh AJO, Lew E, Hudson R, Baxter M, Palmer K. (2021) Cost-Effectiveness of iGlarLixi in People with Type 2 Diabetes Mellitus Suboptimally Controlled on Basal Insulin Plus Metformin in the UK. <i>Diabetes Ther</i> 12(12):3217–3230.
McEwan 2014	McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. (2014) Validation of the IMS CORE Diabetes Model. <i>Value in Health</i> 17(6):714–724.
Minshall 2008	Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, Valentine WJ, Roze S, Palmer AJ. (2008) Estimating the Long-Term Cost-Effectiveness of Exenatide in the United States: An Adjunctive Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Value in Health</i> 11(1):22–33.
Obwieszczenie MZ 21.02.2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
Palmer 2004	Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinus GA. (2004) The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 20(sup1):S5–S26.
Palmer 2013	Palmer AJ. (2013) Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A Report on the Fifth Mount Hood Challenge Meeting. <i>Value in Health</i> 16(4):670–685.
Palmer 2018	Palmer AJ, Si L, Tew M, Hua X, Willis MS, Asseburg C, McEwan P, Leal J, Gray A, Foos V, Lamotte M, Feenstra T, O'Connor PJ, Brandle M, Smolen HJ, i in. (2018) Computer Modeling of Diabetes and Its Transparency: A Report on the Eighth Mount Hood Challenge. <i>Value in Health</i> 21(6):724–731.
PDS 2021	(2021) Patient Diary Study – Diabeteologia.
Pöhlman 2019_Cz	Pöhlmann J, Russel-Szymczyk M, Holík P, Rychna K, Hunt B. (2019) Treating Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Basal Insulin in the Czech Republic: Cost-Effectiveness of IDegLira Versus iGlarLixi. <i>Diabetes Ther</i> 10(2):493–508.
Pöhlman 2019_W	Pöhlmann J, Montagnoli R, Lastoria G, Parekh W, Markert M, Hunt B. (2019) Value For Money In The Treatment Of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Assessing The Long-Term Cost-Effectiveness Of IDegLira Versus iGlarLixi In Italy. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> 11:605–614

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, czerwiec 2022
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa. Kraków, 2022
- Załącznik 6. Uzupelnienie analiz – odpowiedź na pismo znak OT.4230.3.2022.ML.2, z dnia 26.06.2022 r.