



Wniosek o objęcie refundacją leku
Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd)
we wskazaniu
leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2
Analiza weryfikacyjna

OTAP.4130.8.2026

Data ukończenia: 22.07.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi sp. z 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 2022r., 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253 z późn. zm.).

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 Endocrinology
ACP	American College of Physicians
ADA	American Diabetes Association
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BI	insulina bazalna (Basal Insulin)
BIAsp 30	dwufazowa insulina aspart 30 (Biphasic Insulin Aspart 30)
BMI	wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
BMJ	British Medical Journal
CCA	analiza konsekwencji kosztów (Cost-Consequence Analysis)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC/CADTH	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGM	ciągłe monitorowanie stężenia glukozy (Continuous Glucose Monitoring)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (Confidence Interval)
CIMP	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios
CUA	analiza użyteczności kosztów (Cost-Utility Analysis)
CZN	cena zbytu netto
DC	Diabetes Canada
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (Defined Daily Dose)
DM	cukrzyca (Diabetes Mellitus)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	medycyna oparta na dowodach (Evidence-Based Medicine)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FRC	preparat złożony o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (Fixed Ratio Combination)
G-Ba	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	peptyd glukagonopodobny-1
GLP-1RA	agonista receptora GLP-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (Glycated Hemoglobin A1c)
HTA	ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (Incremental Cost-Utility Ratio)
iDegAsp	insulina degludec + insulina aspart (Insulin Degludec + Insulin Aspart)
IDF	International Diabetes Federation
iGlar	insulina glargine (Insulin Glargine)
iGlarLixi	insulina glargine + liksysenatyd (Insulin Glargine + Lixisenatide) – technologia wnioskowana
IRR	iloraz częstości występowania zdarzeń (Incidence Rate Ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant Wojewódzki/a
LAA	długodziałające analogi insuliny (Long-Acting Analogues of Insulin)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)

LSM	średnia estymowana metodą najmniejszych kwadratów (Least Squares Mean)
LSMD	różnica średnich estymowanych metodą najmniejszych kwadratów (Least Squares Mean Difference)
MCID	minimalna istotna klinicznie różnica (Minimal Clinically Important Difference)
MD	różnica średnich (Mean Difference)
MET	metformina
MIX	mieszanki insulinowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health Excellence
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (Oral Antidiabetic Drugs)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PO	poziom odpłatności
PSM	dopasowanie na podstawie wskaźnika skłonności (Propensity Score Matching) lub pochodne sulfonilomocznika
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	rok życia skorygowany o jakość (Quality-Adjusted Life Year)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (Randomized Clinical Trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (Relative Risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (Risk Sharing Scheme)
RWE/RWD	dowody/dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (Real-World Evidence / Real-World Data)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious Adverse Effects)
SBGM	samodzielny pomiar stężenia glukozy we krwi (self blood-glucose monitoring)
s.c.	podanie podskórne
SGLT2	kotransporter sodowo-glukozowy typu 2
SGLT2i	inhibitory SGLT2
SMC	Scottish Medicines Consortium
T2DM	cukrzyca typu 2 (Type 2 Diabetes Mellitus)
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	Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket
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 2026 r. poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.)
µg	mikrogram
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.1.2. Ocena badań	35
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: intensyfikacja leczenia	37
4.2.1.1. iGlarLixi vs iGlar (LAA)	37
4.2.1.2. iGlarLixi vs iDegAsp	41
4.2.1.3. iGlarLixi vs MIX	43
4.2.1.4. iGlarLixi vs BI + bolus	46
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: deintensyfikacja leczenia	48
4.2.2.1. iGlarLixi vs kontynuacja BI + bolus	48
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa iGlarLixi	50
4.2.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iGlarLixi w opracowaniach wtórnych	51
5. Ocena analizy ekonomicznej	52
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	52
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	52
5.1.3. Wyniki analizy podstawowej	53
5.1.4. Wyniki analizy progowej	55
5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości	55
5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej	57
5.2.2. Obliczenia własne Agencji	57
6. Ocena analizy wpływu na budżet	58
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	58
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	58

6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	59
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	62
6.2.3.	Ocena analizy wpływu na budżet	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	65
6.3.1.	Obliczenia własne Agencji.....	65
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	67
8.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	73
9.	Źródła	74
10.	Załączniki.....	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopie wniosków wraz z analizami

22.05.2026

PLR.4500.470.2026.2.EBI

PLR.4500.471.2026.2.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 33 µg/ml, 3 wstrzykiwacze, GTIN 05909991315948,
 - Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 50 µg/ml, 3 wstrzykiwacze, GTIN 05909991315924
- Wnioskowane wskazanie:
 - leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM)*
**z przypisu Analityków Agencji: W analizach wnioskodawca wskazał, że „wnioskowana populacja odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu określone w ChPL i uzupełnia populację refundowaną do pełnego zakresu tego wskazania”. Wskazanie zgodnie z ChPL Suliqua to: leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM w celu poprawy kontroli glikemii, wspomagająco z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w uzupełnieniu leczenia metforminą lub metforminą stosowaną z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2.*

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

- w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Grupa limitowa:

- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1

Proponowana cena zbytu netto:

- Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) 100 j.m./ml + 33 µg/ml: 
- Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) 100 j.m./ml + 50 µg/ml: 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Wnioskodawca:

Sanofi sp. z o.o.

ul. Marcina Kasprzaka 6

01-211 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly, Francja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego preparatu złożonego Suliqua (iGlarLixi, insulina glargine + liksysenatyd), w aptece na receptę, we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 (T2DM). Wskazanie refundacyjne określone we wniosku jest szersze niż wskazanie rejestracyjne produktu Suliqua wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Jednocześnie w analizach wnioskodawcy przedstawiono, że „wnioskowana populacja odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i uzupełnia populację refundowaną do pełnego zakresu tego wskazania”, dlatego też wszystkie analizy wnioskodawcy przygotowano dla populacji dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM, którzy nie spełniają aktualnych kryteriów refundacyjnych dla produktu Suliqua, tj.:

- pacjenci leczeni 1 lekiem hipoglikemizującym i/lub
- z HbA1c od 7 do <7,5% i/lub
- z BMI <30 kg/m² i/lub
- bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Należy zauważyć, że przedłożone analizy odnoszą się do ściśle określonej populacji pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM. Mając na uwadze, że wskazanie refundacyjne stanowi podstawę określenia zakresu finansowania technologii ze środków publicznych, zasadnym wydaje się rozważenie jego doprecyzowania o kluczowe cechy populacji uwzględnionej w analizach wnioskodawcy. W obecnym kształcie wskazanie refundacyjne pozostaje znacznie szersze niż populacja będąca przedmiotem analiz.

Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RRS, ang. risk sharing scheme), jakim jest [redacted]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa prawidłowe.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Suliqua (iGlarLixi, insulina glargine + liksysenatyd)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CD [PLN]	[redacted]	Koszt NFZ [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
bez RSS	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 33 µg/ml, 3 wstrzykiwacze	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS		[redacted]		[redacted]	[redacted]			
bez RSS	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 50 µg/ml, 3 wstrzykiwacze	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS		[redacted]		[redacted]	[redacted]			

CD, cena detaliczna; ZN, cena zbytu netto; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania

Lek Suliqua jest obecnie refundowany w ramach refundacji aptecznej, w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. [redacted]

Problem zdrowotny

Cukrzyca (łac. diabetes mellitus; DM) stanowi grupę przewlekłych zaburzeń metabolicznych gospodarki węglowodanowej, w przebiegu których dochodzi do nieprawidłowego wykorzystania glukozy jako źródła energii oraz jej nadmiernej produkcji, co prowadzi z kolei do hiperglikemii. Rozpoznanie cukrzycy opiera się na stwierdzeniu podwyższonego stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej lub zwiększonego poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Zgodnie z klasyfikacją kliniczną, wyróżnia się kilka podstawowych typów cukrzycy: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę ciążową oraz inne, specyficzne postacie wynikające z określonych przyczyn, takich jak cukrzyca monogenowa, choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki czy działanie niektórych leków.

Cukrzyca typu 2 (cukrzyca insulinoniezależna; T2DM; ICD-10: E11) stanowi najczęściej występującą postać choroby, odpowiadającą za około 90% przypadków. Jest to jednostka chorobowa o charakterze przewlekłym, postępującym, której etiologia związana jest z insulinopornością tkanek obwodowych oraz względnym niedoborem insuliny. Nieleczona lub źle kontrolowana cukrzyca typu 2 prowadzi do poważnych powikłań, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, uszkodzenia nerek, narządu wzroku czy układu nerwowego.

Leczenie T2DM ma charakter wieloskładnikowy i obejmuje przede wszystkim interwencje niefarmakologiczne (modyfikację stylu życia: dieta, aktywność fizyczna, redukcja masy ciała), uzupełniane farmakoterapią ukierunkowaną na kontrolę glikemii (zwykle z zastosowaniem metforminy jako leku pierwszego wyboru oraz innych leków hipoglikemizujących), a w przypadku progresji choroby – insulinoterapią.

Alternatywne technologie medyczne

Za wybrane komparatory dla wnioskowanej technologii uznano: długodziałające analogi insuliny (LAA) + doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD), mieszanki insulinowe (MIX) + OAD, schemat insulina degludec + insulina aspart (iDegAsp) + OAD, oraz schemat bazowo-bolusowy (z insuliny bazalnej [BI] + insuliny posiłkowej [bolus]) ± OAD. Wybrane opcje odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną i refundacyjną w Polsce na analizowanym etapie leczenia.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 2 opinie eksperckie: dr n. med. Wojciecha Matuszewskiego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii oraz przedstawiciela organizacji pacjenckiej w przedmiotowej dziedzinie. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultant Wojewódzki (KW) podaje, że liczebność populacji docelowej wynosi ok. 1,5 mln pacjentów, a jako kluczowy punkt końcowy terapii wskazuje wyrównanie metaboliczne cukrzycy (minimalna istotna klinicznie różnica, MCID: redukcja Hb1Ac o minimum 0,5% w stosunku do wartości wyjściowej; przy czym już poprawa o 1% skutkuje w opinii KW znaczną redukcją zawałów, udarów i śmiertelności).

Najskuteczniejszą obecnie stosowaną terapią w opinii KW jest leczenie oparte o agonistów receptora GLP-1 (GLP-1RA) wraz z OAD +/- insulinoterapią, z uwagi na ich udokumentowaną protekcję sercowo-naczyniową i korzystny wpływ na redukcję masy ciała.

W opinii KW, mimo zaleceń wytycznych PTD i EASD, inhibitory SGLT2 (SGLT2i) oraz GLP-1RA są w Polsce stosowane zbyt rzadko (odpowiednio ok. 30% i 20-25% pacjentów). Główną barierą może być koszt terapii, a leki są często wdrażane z opóźnieniem. Powinny być stosowane wcześniej, aby w pełni wykorzystać ich działanie kardioprotekcyjne, nefroprotekcyjne i metaboliczne.

Konsultant wskazuje też, że 40-50% obserwowanych w jego praktyce klinicznej pacjentów z ocenianej populacji stosuje systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM); zaznacza jednak, że dane te dotyczą ośrodka referencyjnego i mogą nie być wystarczająco reprezentacyjne. Podkreśla równocześnie, że należy rozszerzyć kryteria refundacyjne dla CGM z uwagi na bardzo znaczącą przewagę nad glukometrami.

W opinii KW sytuację pacjentów mogłaby poprawić szersza refundacja, umożliwiająca dobór zgodnych z wytycznymi klinicznymi terapii do indywidualnych możliwości finansowych. Grupą mogącą odnieść szczególne korzyści z udostępnienia leku Suliqua stanowią osoby z niewyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 2 z nadwagą lub otyłością, potrzebujące prostego schematu leczenia.

Z perspektywy pacjentów, z kolei, kluczowe znaczenie mają: uproszczenie schematów leczenia, zwiększenie dostępu do różnych terapii oraz zmniejszenie barier (w tym niechęci do wielokrotnych wstrzyknięć i obawy przed zwiększeniem masy ciała czy epizodami hipoglikemii), które zniechęcają do przestrzegania zasad leczenia i zaakceptowania konieczności intensyfikacji terapii. Rozwiązaniem byłoby udostępnienie terapii złożonych, łączących insulinę z GLP-1RA, jako połączenia najskuteczniejszych i najbezpieczniejszych technologii.

Otrzymane opinie wskazują, że iGlarLixi może stanowić wartościowe uzupełnienie wachlarza opcji terapeutycznych dla pacjentów z T2DM; jego stosowanie nie wiąże się z poważnymi zastrzeżeniami co do bezpieczeństwa, a wdrożenie nie będzie wymagało zmian systemowych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu złożonego iGlarLixi (insulina glargine + liksysenatyd; Suliqua) + OAD w zakresie intensyfikacji leczenia T2DM przedstawiono w oparciu o: RCT LixiLan-L i LixiLan-O oraz metaanalizę ich wyników względem LAA (tj. insulina glargine – iGlar) + OAD; RCT Soli-D względem schematu iDegAsp + OAD (populacja chińska); RCT SoliMix i jednoramienne badanie Soli-SWITCH względem MIX, tj. BIAsp 30 [biphasic insulin aspart 30] + OAD oraz analizę post-hoc PSM Tabak 2020

względem schematu BI + bolus + OAD. W przypadku deintensyfikacji leczenia T2DM odniesiono się do RCT IDEAL dla porównania iGlarLixi z kontynuacją BI + bolus.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej: intensyfikacja leczenia

Terapia iGlarLixi wykazywała przewagę nad refundowanymi komparatorami w zakresie kontroli glikemii, prowadząc do większej redukcji HbA1c oraz wyższego odsetka pacjentów osiągających cele terapeutyczne.

iGlarLixi + OAD vs iGlar + OAD (LAA)

Zgodnie z metaanalizą wyników badań LixiLan-L i LixiLan-O (okres obserwacji: 30 tyg.), w grupie iGlarLixi odnotowano większą redukcję stężenia HbA1c (MD= -0,40 p.p. [95%CI: -0,60; -0,20]) względem iGlar (mimo wysokiej heterogeniczności badań $I^2=87\%$). Terapia iGlarLixi istotnie poprawiała kontrolę glikemii względem iGlar, prowadząc do redukcji HbA1c o ok. 0,3-0,5 p.p. po 30 tyg. leczenia ($p<0,001$; zmiana istotna klinicznie w RCT LixiLan-L [o 0,5%]).

Odsetek pacjentów osiągających HbA1c $<7\%$ był wyższy dla iGlarLixi, jednak wynik metaanalizy nie osiągnął istotności statystycznej (RR=1,51 [95%CI: 0,997; 2,274]) i charakteryzował się wysoką heterogenicznością ($I^2=93\%$).

W podgrupie pacjentów z BMI $<30\text{ kg/m}^2$, metaanaliza wyników analizowanych badań również wykazała większą redukcję HbA1c w grupie iGlarLixi (MD=-0,49 p.p. [95%CI: -0,63; -0,36]) przy umiarkowanej heterogeniczności ($I^2=51\%$). Ponadto, iGlarLixi wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała niż iGlar (metaanaliza: MD=-1,40 kg [95%CI: -1,73; -1,07]), a wyniki badań były spójne ($I^2=0\%$). Zmiana ta nie była istotna klinicznie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany dawki insuliny między iGlarLixi a iGlar (metaanaliza: MD=-0,39U [95%CI: -1,64; 0,87]; $I^2=0\%$).

iGlarLixi + OAD vs iDegAsp + OAD

Zgodnie z wynikami RCT Soli-D (badanie przeprowadzono w relatywnie szczupłej populacji chorych z T2DM [Chiny; średnia BMI: ok. 26 kg/m^2] w porównaniu z populacjami europejskimi; okres obserwacji: 24 tyg.), wykazano zarówno nie gorszą skuteczność, jak i istotną statystycznie przewagę iGlarLixi vs iDegAsp pod względem kontroli glikemii (LSMD=-0,20 p.p. [95%CI: -0,33; -0,07] $p<0,001$ dla hipotezy *non-inferiority* i LSMD=-0,20 p.p. [97,5%CI: -0,35; -0,05] $p=0,003$ dla hipotezy *superiority*; nieistotne klinicznie). Terapia iGlarLixi wykazała istotnie lepszą kontrolę glikemii niż iDegAsp, osiągając większą redukcję HbA1c (-1,88% vs -1,68%) oraz wyższy odsetek pacjentów osiągających HbA1c $<7\%$ (73% vs 60%; RR=1,21 [95%CI: 1,08; 1,36]).

Leczenie iGlarLixi wiązało się również z korzystniejszym wpływem na masę ciała i mniejszym zapotrzebowaniem na insulinę – masa ciała zmniejszyła się względem iDegAsp o blisko 1,5 kg ($p<0,001$; brak istotności klinicznej), a średnia dawka insuliny była niższa o ponad 6 U.

iGlarLixi + OAD vs MIX BIAsp 30 + OAD

Zgodnie z wynikami RCT SoliMix, terapia iGlarLixi wykazała przewagę nad BIAsp30 w zakresie kontroli glikemii, osiągając istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c (LSMD=-0,24 p.p. [95%CI: -0,39; -0,10]; nieistotna klinicznie) oraz wyższy odsetek pacjentów z HbA1c $<7\%$ (42% vs 32%; RR=1,33 [95%CI: 1,12; 1,58]), przy zachowaniu spójności wyników we wszystkich analizowanych podgrupach.

Leczenie iGlarLixi wiązało się też z korzystniejszym wpływem na masę ciała (LSMD=-1,86 kg [95%CI: -2,28; -1,43] $p<0,001$; zmiana nieistotna klinicznie), mniejszą koniecznością intensyfikacji insulinoterapii (wzrost dawki +10,6 U vs +22,9 U) oraz większą poprawą jakości życia i oceną skuteczności leczenia przez pacjentów i lekarzy.

iGlarLixi + OAD vs BI + bolus + OAD

Zgodnie z wynikami analizy post-hoc Tabak 2020 (w oparciu o indywidualne dane pacjentów z RCT LixiLan-L [iGlarLixi] i RCT GetGoal Duo-2 [BI + bolus]; okres obserwacji: w zależności od terapii i punktów końcowych od 24 do 30 tyg.), terapia iGlarLixi wykazała przewagę nad schematem BI + bolus w zakresie skuteczności leczenia, prowadząc do istotnie statystycznie większej redukcji HbA1c (-0,28 p.p. [95%CI: -0,43; -0,13] $p=0,0002$; zmiana nieistotna klinicznie), wyższego odsetka pacjentów osiągających HbA1c $<7\%$ (55% vs 37%; RR=1,51 [95%CI: 1,20; 1,89]; $p=0,0002$) oraz częstszego osiągania złożonych celów terapeutycznych (HbA1c $<7\%$ bez przyrostu masy ciała i bez hipoglikemii: 27% vs 12%; LSMD=14,83 p.p. [95%CI: 7,26; 22,40] $p=0,0002$).

Leczenie iGlarLixi wiązało się również z korzystniejszym wpływem na masę ciała (LSMD=-1,32 kg [95%CI: -1,91; -0,72] $p<0,0001$; zmiana nieistotna klinicznie) oraz mniejszym wzrostem dawki insuliny (+9 U vs +14 U).

Wyniki analizy skuteczności klinicznej: deintensyfikacja leczenia

iGlarLixi vs kontynuacja BI + bolus

Zgodnie z RCT IDEAL (okres obserwacji: 24 tyg.), deintensyfikacja leczenia do iGlarLixi wiązała się z poprawą HbA1c względem wartości wyjściowych, ale różnica między iGlarLixi vs BI + bolus nie była istotna statystycznie i klinicznie (MD=-0,12 [95%CI: -0,48; 0,23]). Ponadto, pacjenci leczeni iGlarLixi spędzali średnio o ok. 5 p.p. mniej czasu w bardzo wysokiej hiperglikemii niż pacjenci kontynuujący BI + bolus.

iGlarLixi wiązała się też z istotnie większą redukcją masy ciała (MD=-4,19 kg [95%CI: -5,95; -2,43]), BMI (MD=-1,46 kg/m² [95%CI: -2,08; -0,85]) oraz całkowitej dobowej dawki insuliny (MD=-28,57 U [95%CI: -34,89; -22,24]) względem kontynuacji BI + bolus, przy braku różnic w ogólnej jakości życia i postawach wobec hipoglikemii.

Wyniki skuteczności praktycznej

Dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej RWD (SoliComplex, SoliSimplify i Soli De-escalation) wskazują, że iGlarLixi wykazuje liczbową przewagę w zakresie kontroli glikemii względem intensywniejszych schematów insulinoterapii, jednak wyniki były nieistotne statystycznie. Z kolei, u pacjentów po deeskalacji leczenia, iGlarLixi wiąże się z istotną poprawą HbA1c (LSM=-0,9 p.p. [95%CI: -1,61; -0,18] p<0,0001). Stosowanie iGlarLixi wiązało się również z korzystnym wpływem na masę ciała oraz utrzymaniem odsetka pacjentów osiągających cele glikemiczne na poziomie zbliżonym do komparatorów (w przypadku deeskalacji: 2-krotny wzrost odsetka pacjentów osiągających HbA1c <7%). Wyniki te wydają się być spójne z wynikami uwzględnionych RCTs, szczególnie w zakresie deintensyfikacji leczenia T2DM.

Wyniki z opracowań wtórnych

Uwzględnione opracowania wtórne (Home 2020, Home 2021, Huthmacher 2020, Jammah 2021, Caruso 2023, Liu 2024, Home 2025, Li 2025 oraz Wang 2026) wskazują, że iGlarLixi zapewnia co najmniej porównywalną, a często wyższą skuteczność w zakresie kontroli glikemii, osiągania celów terapeutycznych i redukcji masy ciała względem analizowanych komparatorów, bez istotnego zwiększenia ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale kosztem częstszego występowania zdarzeń i działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa iGlarLixi oceniono ogółem jako akceptowalny, jednak w porównaniu do analizowanych komparatorów zdecydowanie częściej zgłaszano zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe. Dodatkowo, zgodnie z ChPL Suliqua, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych ocenianego preparatu złożonego należą hipoglikemia i działania niepożądane ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka, wymioty), ale i zawroty głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku.

Wyniki analizy bezpieczeństwa: intensyfikacja leczenia

iGlarLixi + OAD vs iGlar + OAD (LAA)

Zgodnie z metaanalizą badań LixiLan-L i LixiLan-O, iGlarLixi wiązała się z nieznacznie wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ogółem niż iGlar (RR=1,10 [95%CI: 1,01; 1,21]), głównie z powodu częstszych (blisko 2-krotnie), zwykle łagodnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych typowych dla terapii GLP-1RA. Nie wykazano różnic między iGlarLixi a iGlar w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów, przerwania leczenia ani ryzyka hipoglikemii (również w grupie BMI < 30 kg/m²), a ciężka hipoglikemia występowała bardzo rzadko (≤1%).

iGlarLixi + OAD vs iDegAsp + OAD

Zgodnie z RCT Soli-D, iGlarLixi wiązała się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem niż iDegAsp (RR=1,15; [95%CI: 1,04; 1,28]), co wynikało głównie z częstszych (ponad 3-krotnie), zwykle łagodnych i przemijających zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak nudności i wymioty.

Jednocześnie leczenie iGlarLixi wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą częstością epizodów hipoglikemii (IRR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,98]), bez różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz ciężkiej hipoglikemii, której nie odnotowano w żadnej z analizowanych grup.

iGlarLixi + OAD vs MIX BIAsp 30 + OAD

Zgodnie z RCT SoliMix, leczenie iGlarLixi i BIAsp30 charakteryzowało się porównywalnym ogólnym profilem bezpieczeństwa, bez istotnych różnic w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania leczenia. Podczas badania odnotowano 2 zgony w grupie BIAsp 30, jednak nie zostały one uznane za związane z leczeniem.

Terapia iGlarLixi wiązała się z częstszym występowaniem łagodnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (ponad 4-krotnie częściej niż w grupie BIAsp30; głównie nudności), ale jednocześnie istotnie zmniejszała ryzyko

hipoglikemii – epizody hipoglikemii ogółem wystąpiły u 31% pacjentów leczonych iGlarLixi vs 42% leczonych BIAsp30 (RR=0,74 [95%CI: 0,62; 0,88]), a ciężka hipoglikemia występowała bardzo rzadko w obu grupach ($\leq 1\%$).

iGlarLixi + OAD vs BI + bolus + OAD

Zgodnie z analizą post-hoc Tabak 2020, iGlarLixi wiązała się z większą częstością łagodnych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (ponad 2-krotnie), zwłaszcza nudności (18% vs 8%; ponad 5-krotnie), przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania leczenia.

Jednocześnie terapia iGlarLixi istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko hipoglikemii, w tym hipoglikemii nocnej a częstość wszystkich epizodów hipoglikemii była blisko 3-krotnie, a hipoglikemii nocnej ponad 4-krotnie niższa niż w grupie BI + bolus ($p < 0,0001$).

Wyniki analizy bezpieczeństwa: deintensyfikacja leczenia

Deintensyfikacja leczenia do iGlarLixi pozwala utrzymać korzystny profil bezpieczeństwa przy tendencji do rzadszego występowania hipoglikemii.

iGlarLixi vs kontynuacja BI + bolus

Zgodnie z RCT IDEAL, terapia iGlarLixi charakteryzowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa i tolerancji względem kontynuacji schematu BI + bolus, z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz bez przypadków ciężkiej hipoglikemii.

Odsetek pacjentów z hipoglikemią był liczbowo niższy w grupie iGlarLixi (31% vs 40%), ale różnica ta nie była istotna statystycznie (RR=0,78 [95%CI: 0,44; 1,37]).

Ograniczenia analizy

Synteza wyników dostarcza spójnych dowodów wskazujących na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa iGlarLixi, jednak pewność części wniosków jest ograniczona przez brak bezpośrednich porównań dla niektórych komparatorów, wykorzystanie analiz pośrednich lub dopasowanych, krótką obserwację uczestników badań oraz ograniczoną możliwość uogólnienia niektórych wyników na populację polską.

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest fakt, że większość badań prowadzono u pacjentów z zaawansowaną T2DM, zwykle po niepowodzeniu ≥ 2 leków hipoglikemizujących i z wyższymi wartościami HbA1c, co może ograniczać bezpośrednie przeniesienie wyników na część populacji objętej wnioskowanym rozszerzeniem refundacji (m.in. pacjentów leczonych jednym lekiem lub z HbA1c 7-7,5%).

Warto zaznaczyć, że w dokumentacji wnioskodawcy populację docelową definiowano niejednolicie, posługując się określeniami o różnym stopniu szczegółowości (T2DM, niedostatecznie kontrolowana T2DM, populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym). Zasadne wydaje się jednoznaczne określenie populacji będącej przedmiotem wnioskowanego finansowania.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca w przedstawionych analizach wykorzystał technikę analizy użyteczności kosztów (CUA), porównując stosowanie iGlarLixi w przypadku pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia do LAA, MIX, iDegAsp, BI + bolus oraz w przypadku pacjentów wymagających deintensyfikacji leczenia do BI + bolus.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie iGlarLixi + OAD w porównaniu z komparatorami w intensyfikacji i deintensyfikacji leczenia, jest

W wariancie uwzględniającym RSS, wartości ICUR z perspektywy NFZ, w ramach intensyfikacji leczenia wynosiły odpowiednio dla porównania z MIX + OAD, LAA + OAD, iDegAsp + OAD, BI + bolus + OAD oraz w ramach deintensyfikacji leczenia dla porównania z BI + bolus + OAD. Z perspektywy wspólnej, wartości te w ramach intensyfikacji leczenia wynosiły odpowiednio dla porównania z MIX + OAD, LAA + OAD, iDegAsp + OAD, BI + bolus + OAD oraz w ramach deintensyfikacji leczenia dla z BI + bolus + OAD.

Wnioskodawca przedstawił RCTs dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami zarówno dla pacjentów wymagających intensyfikacji, jak i deintensyfikacji leczenia, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

[REDAKOWANE], a prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej stosowania iGlarLixi + OAD po uwzględnieniu RSS w intensyfikacji zależności od komparatora i perspektywy wynosiło [REDAKOWANE] oraz [REDAKOWANE] w deintensyfikacji leczenia.

Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać: wykorzystanie modelu IQVIA Core Diabetes Model posiadającego własne ograniczenia, dawkowanie insulin na podstawie danych z RCTs może odbiegać od standardów stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej, brak uwzględnienia w obliczeniach kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem hipoglikemii), wykorzystanie domyślnych wartości dla użyteczności stanów zdrowia zaimplementowanych w modelu CORE w wersji 10.0, brak odniesienia w analizie do strat produktu związanych z jego stosowaniem (próba bezpieczeństwa), brak możliwości przeprowadzenia obliczeń własnych z wykorzystaniem danych objętych tajemnicą przedsiębiorstwa (RSS komparatorów).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy oraz dwie perspektywy (płatnika publicznego oraz wspólną). Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDAKOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Suliqua w wariancie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego spowoduje wzrost wydatków o [REDAKOWANE] a w wariancie bez RSS – o ok. 28,3 mln zł w I roku i o ok. 64,2 mln zł w II roku obowiązywania decyzji. [REDAKOWANE] iGlarLixi w wariancie podstawowym spowoduje [REDAKOWANE] oraz o ok. 31,5 mln zł i ok. 71,4 mln zł bez uwzględnienia RSS.

Analitycy Agencji przyjęli, że prawidłowym wariantem podstawowym oszacowań powinien być wariant [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Analitycy przedstawili też obliczenia własne, uwzględniające wielkość populacji podaną przez Konsultanta Wojewódzkiego, odsetek osób z T2DM i otyłością wskazany w raporcie NFZ oraz oszacowane zwiększone zużycie pasków diagnostycznych i igieł. Przyjęcie w obliczeniach wielkości populacji docelowej wskazywanej przez ankietowanego Konsultanta Wojewódzkiego skutkuje [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Analitycy Agencji zaznaczają, że z uwagi na niepewność oszacowań powyższe wyniki należy traktować jako analizę wrażliwości. Uzyskane wyniki nie wpływają na zmianę wnioskowania.

Ograniczenia analizy

Wśród kluczowych ograniczeń analizy należy wskazać: [REDAKOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 dokumentów zawierających rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego wskazania – 4 warunkowo pozytywne rekomendacje: szwedzką TLV 2017, norweską States legemiddelverk 2018, kanadyjską CDA-AMC/CADTH 2019 i szkocką SMC 2020 oraz 7 negatywnych rekomendacji: francuskie HAS 2018/2021, hiszpańskie CIMP 2017/2018/2019 i australijskie PBAC 2018/2019, a także dokument G-Ba 2020 dot. braku dodatkowej korzyści klinicznej iGlarLixi.

Warunkowo pozytywne rekomendacje uzasadniono skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa iGlarLixi przeważającymi lub zbliżonymi do wytypowanych komparatorów oraz korzystnym sposobem podawania pozwalającym na zmniejszenie codziennej liczby wkluć. Wszystkie z opisanych wyżej rekomendacji uzależniały finansowanie iGlarLixi od zawężenia populacji docelowej, obniżenia ceny leku, ograniczenia jego podaży na pacjenta lub zastosowania RSS albo mechanizmu *cap*. Negatywne rekomendacje wydano z uwagi na brak

przekonujących dowodów na skuteczność kliniczną, wysoką cenę produktu oraz dostępność technologii alternatywnych. Trzeba mieć na uwadze, że większość tych rekomendacji została wydana przed datą publikacji nowych wyników analizowanych badań dla iGlarLixi.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 33 µg/ml, 3 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991315948 - Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml + 50 µg/ml, 3 wstrzykiwacze, GTIN: 05909991315924																				
Kod ATC	A10AE54 (grupa farmakoterapeutyczna: insuliny i analogi insuliny długo działające)																				
Droga podania	podanie podskórne (w brzuch, w okolicę mięśnia naramiennego lub uda)																				
Dawkowanie	Dawkowanie ustalane indywidualnie, na podstawie odpowiedzi klinicznej i dostosowywane do zapotrzebowania pacjenta na insulinę: - produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 10-40 jednostek insuliny glargine (iGlar) w skojarzeniu z 5-20 µg liksysenatydu (wstrzykiwacz Suliqua 10-40). - produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mikrogramy/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie 30-60 jednostek insuliny glargine w skojarzeniu z 10-20 µg liksysenatydu (wstrzykiwacz Suliqua 30-60). <u>Dawka początkowa</u> Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Suliqua należy przerwać leczenie insuliną bazalną lub agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1RA) lub doustnego produktu leczniczego zmniejszającego stężenie glukozy, innego niż metformina (MET) i inhibitory SGLT-2. Dawka początkowa Suliqua zależy od dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego, przy czym nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej 10 µg liksysenatydu. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">Dotychczasowe leczenie</th></tr> <tr> <th>pacjenci nieleczeni dotychczas insuliną (OAD lub agonista receptora GLP-1)</th><th>iGlar (100 j./ml)** ≥20 do <30 j.</th><th>iGlar (100 j./ml)** ≥30 do ≤60 j.</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dawka początkowa i wstrzykiwacz</td><td>Suliqua 10-40</td><td>10 dawek jednostkowych (10 j./5 µg)*</td><td>20 dawek jednostkowych (20 j./10 µg)*</td><td></td></tr> <tr> <td>Suliqua 30-60</td><td></td><td></td><td>30 dawek jednostkowych (30 j./10 µg)*</td></tr> </tbody> </table> *Jednostki iGlar (100 jednostek/ml) / µg liksysenatydu. Pacjentów przyjmujących mniej niż 20 j. iGlar można uznać za podobnych do pacjentów nieleczonych dotychczas insuliną. **Jeżeli była stosowana inna insulina bazalna (BI): - W przypadku BI stosowanej 2x na dobę lub iGlar (300 jednostek/ml) dotychczas stosowaną całkowitą dawkę dobową należy zmniejszyć o 20%, w celu ustalenia dawki początkowej Suliqua. - W przypadku każdej innej BI należy zastosować tę samą zasadę, jak w iGlar (100 j./ml). Maks. dawka dobową wynosi 60 j. iGlar i 20 µg liksysenatydu, co odpowiada 60 dawkom jednostkowym.						Dotychczasowe leczenie			pacjenci nieleczeni dotychczas insuliną (OAD lub agonista receptora GLP-1)	iGlar (100 j./ml)** ≥20 do <30 j.	iGlar (100 j./ml)** ≥30 do ≤60 j.	Dawka początkowa i wstrzykiwacz	Suliqua 10-40	10 dawek jednostkowych (10 j./5 µg)*	20 dawek jednostkowych (20 j./10 µg)*		Suliqua 30-60			30 dawek jednostkowych (30 j./10 µg)*
		Dotychczasowe leczenie																			
		pacjenci nieleczeni dotychczas insuliną (OAD lub agonista receptora GLP-1)	iGlar (100 j./ml)** ≥20 do <30 j.	iGlar (100 j./ml)** ≥30 do ≤60 j.																	
Dawka początkowa i wstrzykiwacz	Suliqua 10-40	10 dawek jednostkowych (10 j./5 µg)*	20 dawek jednostkowych (20 j./10 µg)*																		
	Suliqua 30-60			30 dawek jednostkowych (30 j./10 µg)*																	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Suliqua stanowi skojarzenie dwóch substancji czynnych o uzupełniających się wzajemnie mechanizmach działania, co sprzyja poprawie kontroli glikemii: iGlar, analogu BI (wpływającej głównie na stężenie glukozy w osoczu na czczo) i liksysenatydu (Lixi), GLP-1RA (wpływającego głównie na poposiłkowe stężenie glukozy). Podstawowe działanie insuliny, w tym iGlar, 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. Lixi jest GLP-1RA. Receptor GLP-1 jest docelowym receptorem dla natywnego GLP-1, endogennego hormonu inkrzynowego, zwiększającego wydzielanie insuliny z komórek β wysp trzustkowych w sposób zależny od stężenia glukozy i hamującego wydzielanie glukagonu z komórek alfa wysp trzustkowych. Lixi 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. Przedposiłkowe podanie Lixi powoduje również spowolnienie opróżniania żołądka, co prowadzi do zmniejszenia szybkości wchłaniania glukozy pochodzącej z posiłku i pojawiania się jej we krwi krążącej.																				
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	leczenie pacjentów cukrzycą typu 2 (T2DM, ang. type 2 diabetes mellitus)																				

	<i>Z przyp. analityków Agencji: Przedstawione analizy kliniczne, ekonomiczne oraz wpływu na budżet przeprowadzono dla dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, którzy nie spełniają aktualnych kryteriów refundacyjnych dla produktu leczniczego Suliqua, tj. m.in. pacjentów leczonych jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c od 7 do <7,5%, z BMI <30 kg/m² lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W związku z tym rozważenia wymaga doprecyzowanie wskazania refundacyjnego w sposób odzwierciedlający populację przyjętą w przedłożonych analizach, co ułatwiłoby jednoznaczną interpretację zakresu proponowanego finansowania ze środków publicznych.</i>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 listopada 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	leczenie dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM w celu poprawy kontroli glikemii, wspomagająco z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w uzupełnieniu leczenia metforminą lub metforminą stosowaną z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)
Aktualny status refundacyjny	leczenie T2DM u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu
Wcześniejsze oceny technologii wnioskowanej przez AOTMiT	Negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 01.08.2022 r. oraz negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 72/2022 z dnia 02.08.2022 r. ws. oceny leku Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z ≥ 1 OAD z HbA1c $> 7\%$. Rada Przejrzystości zwróciła uwagę na: • dostępność w Polsce agonistów receptora GLP-1 o udokumentowanych korzyściach klinicznych, • brak dowodów na wpływ wnioskowanego leku na istotne klinicznie punkty końcowe, • wzrost wydatków płatnika publicznego, • istotną różnicę w poziomie refundacji w stosunku do innych agonistów GLP-1 i flozyn. Prezes Agencji podkreślił: • brak wpływu na klinicznie istotne punkty końcowe, • okres obserwacji w badaniach krótszy od okresu stosowania leku, • ograniczoną wiarygodność porównania opartego na analizie pośredniej i zestawieniu wyników, • niedoszacowanie wielkości populacji, • dostępność alternatywnych technologii medycznych o udokumentowanych korzyściach.

Źródło: BIP AOTMiT; ChPL Suliqua

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD); <https://ptdiab.pl/>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD); <https://www.easd.org>
- American Diabetes Association (ADA); <https://diabetes.org>.

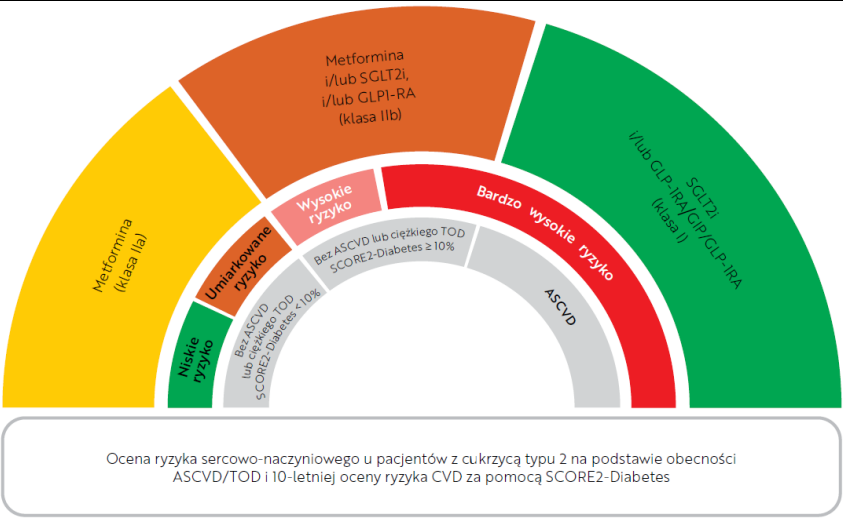
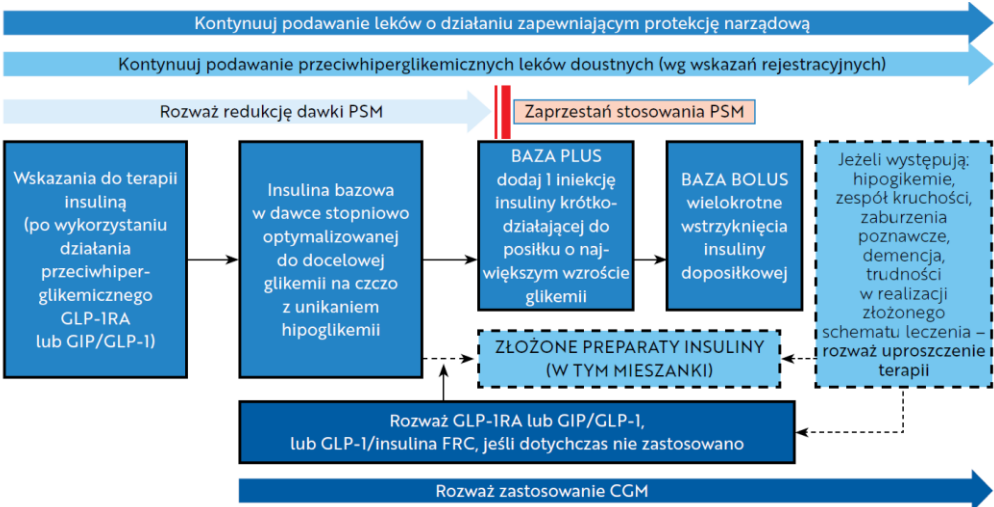
Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.06.2026 r. w zakresie wytycznych leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych. W zestawieniu poniżej uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 4 lat.

Odnalezione wytyczne podkreślają znaczenie wczesnej terapii skojarzonej oraz stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym włączenie insuliny bazalnej przy braku kontroli glikemii. FRC (preparaty złożone: insulina bazowa + GLP-1RA) są rekomendowane jako opcja intensyfikacji lub alternatywa dla osobnych iniekcji, a w części wytycznych (jak PTD 2026) rozważana jako pierwsza terapia iniekcyjna.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje							
PTD 2026 (Polska)	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania z osobami z cukrzycą – stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) <u>Monitorowanie glikemii</u> • Większość osób stosujących insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć powinna stosować ciągłe monitorowanie stężenia glukozy (continuous glucose monitoring – CGM) lub wykonywać samodzielny pomiar stężenia glukozy we krwi (self-monitoring of blood glucose – SMBG) zarówno przed, jak i po posiłkach, w porze snu, przed planowanym wysiłkiem fizycznym, przy podejrzeniu obniżonej wartości glikemii oraz przed czynnościami, przy wykonywaniu których hipoglikemia jest szczególnie niebezpieczna (np. prowadzenie samochodu). (B) • CGM może być pomocnym narzędziem dla osób z nieświadomością hipoglikemii oraz osób z wielokrotnymi epizodami hipoglikemii. (B) • Stosowanie systemów CGM powinno być rozważone również u osób korzystających z insulinoterapii w schemacie rzadszych wstrzyknięć (A), a także u osób niestosujących insulinoterapii. (C) • Osoby z cukrzycą stosujące CGM powinny mieć także zawsze dostęp do SMBG. (A) <u>Zalecana częstość samokontroli glikemii przy użyciu glukometru</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Sposób leczenia cukrzycy</th><th>Częstość pomiarów glikemii</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wielokrotne (tj. co najmniej 3 razy dziennie) wstrzyknięcia insuliny, intensywna funkcjonalna insulinoterapia, niezależnie od typu cukrzycy</td><td>Wielokrotne pomiary w ciągu doby (tj. co najmniej 4 razy dziennie, zalecane 8 razy dziennie) według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta</td></tr> <tr> <td>Osoby z cukrzycą typu 2 leczone stałymi dawkami insuliny</td><td rowspan="2">W zależności od potrzeb klinicznych pacjenta</td></tr> <tr> <td>Osoby stosujące nieinsulinowe leki przeciwhiperlikemiczne</td></tr> </tbody> </table> <u>Określenie celów w leczeniu cukrzycy</u> • U osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi $\leq 7,0\%$ (53 mmol/mol). (A) <u>Doustne leki przeciwhiperlikemiczne, iniekcijni agoniści receptora GLP-1 oraz GIP/GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2</u> • Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1 oraz GIP/GLP-1, lub metforminę. (A) • Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii ($HbA1c \geq 8,5\%$) (A). • Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą (B). <u>Leczenie otyłości u osób z cukrzycą</u> • U każdego pacjenta z cukrzycą, którego BMI wynosi $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, należy zalecić farmakoterapię z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, biorąc pod uwagę przeciwhiperlikemiczne działanie tych leków. (A)	Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii	Wielokrotne (tj. co najmniej 3 razy dziennie) wstrzyknięcia insuliny, intensywna funkcjonalna insulinoterapia, niezależnie od typu cukrzycy	Wielokrotne pomiary w ciągu doby (tj. co najmniej 4 razy dziennie, zalecane 8 razy dziennie) według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta	Osoby z cukrzycą typu 2 leczone stałymi dawkami insuliny	W zależności od potrzeb klinicznych pacjenta	Osoby stosujące nieinsulinowe leki przeciwhiperlikemiczne
Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii							
Wielokrotne (tj. co najmniej 3 razy dziennie) wstrzyknięcia insuliny, intensywna funkcjonalna insulinoterapia, niezależnie od typu cukrzycy	Wielokrotne pomiary w ciągu doby (tj. co najmniej 4 razy dziennie, zalecane 8 razy dziennie) według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta							
Osoby z cukrzycą typu 2 leczone stałymi dawkami insuliny	W zależności od potrzeb klinicznych pacjenta							
Osoby stosujące nieinsulinowe leki przeciwhiperlikemiczne								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie obecności ASCVD/TOD i 10-letniej oceny ryzyka CVD za pomocą SCORE2-Diabetes Rys. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i rekomendowana terapia przeciw hiperglikemiczna u pacjentów z T2DM wg ESC [13]; modyfikacja na podstawie SUPRASS-CVOT ASCVD, choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycy; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; GLP, glukozozależny polipeptyd insulintropowy; GLP-1RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1; SGLT2i, inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; TOD, uszkodzenie narządu docelowego Insulinoterapia w cukrzycy typu 2 i innych specyficznych typach cukrzycy • U osób z cukrzycą typu 2 preferuje się analogi insuliny ze względu na niższe ryzyko hipoglikemii (A). • 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) • Zastosowanie systemów CGM poprawia skuteczność i bezpieczeństwo insulinoterapii. (B) W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową > 0,3–0,5 j./kg na dobę i braku wyrównania glikemii oraz przy wskazaniu do rozpoczęcia insulinoterapii niezależnie od wartości glikemii (cukrzyca związana z mukowiscydozą, nosiciele mutacji w genach insuliny i podwójnej mutacji w genie glukokinazy, uzasadnione życzenie pacjenta) można rozważyć intensyfikację leczenia poprzez: ◦ stopniowe dołączenie do insuliny bazowej wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego, początkowo do posiłku, po którym następuje największy wzrost stężenia glukozy, a następnie do kolejnych posiłków („baza-plus”, intensywna insulinoterapia). Zalecane początkowe dawki insulin doposiłkowych to 4 j. lub 10% dobowej dawki insuliny bazowej, ◦ dołączenie iniekcji agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, jeśli nie był dotychczas zastosowany, w tym preparatu FRC (fixed ratio combination), o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (preparat ten może być pierwszą terapią iniekcyjną), ◦ wykorzystanie złożonych preparatów insuliny, tj. mieszanek insuliny, w tym analogowych. Na tym etapie terapii należy rozważyć odstawienie leków stymulujących wydzielanie insuliny.  Rys. Algorytm leczenia insuliną T2DM. Modele rozpoczęcia i intensyfikacji insulinoterapii CGM, ciągle monitorowanie stężenia glukozy (continuous glucose monitoring); FRC, preparat o stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (fixed ratio combination); PSM, pochodne sulfonylomocznika

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	Leczenie niefarmakologiczne i farmakoterapia U każdego pacjenta z cukrzycą, którego BMI wynosi ≥ 27 kg/m², należy zalecić farmakoterapię z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, biorąc pod uwagę przeciwhiperlikemiczne działanie tych leków. (A) <u>Poziom dowodów:</u> A – jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej; dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. B – przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control) C – przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną); dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. D – sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem E – stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne																		
AACE 2026 (USA)	Konsensus American Association of Clinical Endocrinology (AACE): algorytm postępowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 <u>Zasady postępowania w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2</u> - Wybór terapii farmakologicznej zależy od docelowego poziomu glikemii oraz obecności schorzeń współistniejących (nadwaga/otyłość, miażdżyca, zastoinowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi, obturacyjny bezdech senny). - Wybór sposobu leczenia zależy od łatwości jego stosowania oraz dostępności. - Należy przyjąć zindywidualizowane cele w zakresie glikemii (Hb1Ac, wskaźnik kontroli glikemii, czas w zakresie, glikemia na czczo, glikemia poposiłkowa). - Optymalny poziom Hb1c lub wskaźnika kontroli glikemii wynosi $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol) lub jest zbliżony do wartości prawidłowej na tyle, na ile jest to bezpieczne i osiągalne. - Należy unikać inercji terapeutycznej i osiągać założone cele najszybciej, jak to możliwe (dopasowanie terapii co ≤ 3 miesiące). - Należy unikać hipoglikemii. - Zastosowanie CGM jest wysoce zalecane u dorosłych z cukrzycą. ALGORYTM KONTROLI GLIKEMII SKONCENTROWANY NA GLUKOZIE ZMIANA STYLU ŻYCIA Jeśli to wskazane - rozpoczęcie/kontynuacja terapii metforminą DIAGNOZA CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCYCH I POWIKŁAŃ: CHF CKD CVD UDAR/TIA MASLD Jeśli występują - zastosuj dedykowany algorytm zamieszczony w wytycznych WYBÓR SPERSONALIZOWANEJ TERAPII <table><tr><td>Pacjentów mało dotkniętych więcej niż 1 scenariuszem</td><td>Poważna hiperglikemia*</td><td>↑ Ryzyko hipoglikemii</td><td>Nadwaga/otyłość^b</td><td>↓ Dostępność ↓ Zasoby</td><td>Kolejność leków sugeruje hierarchię użycia</td></tr><tr><td>Preferowana terapia</td><td>insulina bazalna + doposiłkowa lub + GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA</td><td>metformina SGLT2i GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA DPP-4i* TZD</td><td>GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA SGLT2i metformina</td><td>metformina TZD glinidy SU^d AGI</td><td>HbA1c > 7,5% (58 mmol/mol) = rozpocznij podawanie 2 leków HbA1c > 9% (75 mmol/mol) lub >1,5% (16 mmol/mol) powyżej celu = rozpocznij podawanie ≥ 2 leków</td></tr><tr><td>Terapie mniej preferowane lub do ostrożnego stosowania/unikania</td><td>insulina bazalna + inne leki</td><td>SU glinidy</td><td>TZD* SU glinidy</td><td>DPP-4i* SGLT2i GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA</td><td></td></tr></table> ZINDYWIDUALIZUJ DOCELOWY POZIOM GLIKEMII HbA1c < 6,5% (48 mmol/mol) dla większości osób HbA1c 7-8% (53-64 mmol/mol) przy wysokim ryzyku niekorzystnych skutków hipoglikemii i/lub ograniczonym spodziewanym czasie przeżycia Unikaj inercji terapeutycznej Monitoruj i dostosowuj terapię co ≤ 3 mce Miareczkuj do uzyskania najwyższej tolerowanej dawki leku w celu dodatkowego obniżania poziomu glukozy Włącz dotychczas stosowany lek o korzystnym wpływie na glikemię Okresowa edukacja dot. samodzielnego zarządzania cukrzycą Wdrożenie CGM tak szybko, jak to możliwe Konieczność dodatkowego obniżenia poziomu glukozy? Profile farmakoterapii w TZDM Algorytm włączania i miareczkowania insuliny Rys. Algorytm kontroli glikemii skoncentrowany na glukozie a – w przypadku silnej hiperglikemii (HbA1c >10% [>86 mmol/mol] i/lub glukoza >300 mg/dl [$>16,7$ mmol/l] z objawami) należy mocno rozważyć wprowadzenie insuliny bazalnej. Należy unikać stosowania GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA	Pacjentów mało dotkniętych więcej niż 1 scenariuszem	Poważna hiperglikemia*	↑ Ryzyko hipoglikemii	Nadwaga/otyłość^b	↓ Dostępność ↓ Zasoby	Kolejność leków sugeruje hierarchię użycia	Preferowana terapia	insulina bazalna + doposiłkowa lub + GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA	metformina SGLT2i GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA DPP-4i* TZD	GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA SGLT2i metformina	metformina TZD glinidy SU ^d AGI	HbA1c > 7,5% (58 mmol/mol) = rozpocznij podawanie 2 leków HbA1c > 9% (75 mmol/mol) lub >1,5% (16 mmol/mol) powyżej celu = rozpocznij podawanie ≥ 2 leków	Terapie mniej preferowane lub do ostrożnego stosowania/unikania	insulina bazalna + inne leki	SU glinidy	TZD* SU glinidy	DPP-4i* SGLT2i GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA	
Pacjentów mało dotkniętych więcej niż 1 scenariuszem	Poważna hiperglikemia*	↑ Ryzyko hipoglikemii	Nadwaga/otyłość^b	↓ Dostępność ↓ Zasoby	Kolejność leków sugeruje hierarchię użycia														
Preferowana terapia	insulina bazalna + doposiłkowa lub + GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA	metformina SGLT2i GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA DPP-4i* TZD	GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA SGLT2i metformina	metformina TZD glinidy SU ^d AGI	HbA1c > 7,5% (58 mmol/mol) = rozpocznij podawanie 2 leków HbA1c > 9% (75 mmol/mol) lub >1,5% (16 mmol/mol) powyżej celu = rozpocznij podawanie ≥ 2 leków														
Terapie mniej preferowane lub do ostrożnego stosowania/unikania	insulina bazalna + inne leki	SU glinidy	TZD* SU glinidy	DPP-4i* SGLT2i GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>samodzielnie u pacjentów z silną hiperglikemią – te leki wymagają kilku tygodni miareczkowania, co może opóźnić uzyskanie kontroli nad glikemią. Po ustąpieniu objawów toksyczności glukozy należy przeanalizować stosowaną terapię i rozważyć zastosowanie innego leku; b – patrz dedykowany algorytm AACE; c – nie należy łączyć terapii iDPP-4 i GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA; d – SU mogą być niewskazane u osób w podeszłym wieku z uwagi na ryzyko wystąpienia hipoglikemii; e – TZD mogą przyczyniać się do zwiększenia masy ciała, częściowo poprzez zatrzymanie płynów; f – jeśli pomimo właściwie dobranego i przestrzeganego leczenia poziom glikemii pozostaje powyżej celu, należy rozważyć rediagnostykę cukrzycy (patrz dedykowany algorytm AACE)</i> <i>AGI, inhibitor alfa-glukozydazy; CGM, ciągły monitoring glikemii; CHF, zastoinowa niewydolność serca; CKD, przewlekła choroba nerek; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; DPP-4i, inhibitor peptydazy dipeptydylowej 4; GIP, glukozozależny peptyd insulintropowy; GLN, glinid; GLP-1RA, agonista receptora glukagonopodobnego petydu 1; HbA1c, hemoglobina glikowana; MASLD, stłuszczenie wątroby powiązane z dysfunkcją metaboliczną; SGLT2i, inhibitor transportera sodowo-glukozowego; SU, sulfonilomocznik; TIA, przemijający atak niedokrwienny; T2D, cukrzyca typu 2; TZD, tiazolidynedion</i> <i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i>
NICE 2026 (Anglia)	Postępowanie wobec cukrzycy typu 2 u dorosłych – wytyczne National Institute for Health Excellence <u>Zalecenia dot. pomiarów i celów terapeutycznych w zakresie HbA1c</u> - Jeżeli poziom HbA1c u osób z cukrzycą typu 2 nie jest odpowiednio kontrolowany przez początkowy schemat leczenia i wzrasta do 58 mmol/mol (7,5%) lub więcej, należy: - ponowić i położyć nacisk na zalecenia dotyczące diety, zdrowego stylu życia i przestrzegania planu leczenia - wspierać pacjenta w dążeniu do osiągnięcia poziomu HbA1c wynoszącego 53 mmol/mol (7,0%), - w razie potrzeby zintensyfikować leczenie farmakologiczne. <u>Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi włosniczkowej</u> - Nie należy proponować samodzielnego mierzenia stężenia glukozy we krwi włosniczkowej u dorosłych z T2DM, chyba, że osoby te: - przyjmują insulinę, - doświadczły udokumentowanych epizodów hipoglikemii, - przyjmują doustne leki mogące zwiększyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, - są w ciąży lub planują zajść w ciążę. <u>Ciągły monitoring stężenia glukozy</u> - Należy zaoferować użycie systemu CGM skanującego międzypoślukowy poziom glikemii u osób dorosłych z T2DM przyjmujących wiele wstrzyknięć insuliny dziennie m.in., jeśli samodzielny monitoring wymagałby przeprowadzenia co najmniej 8 pomiarów w ciągu dnia. - Należy zwrócić uwagę dorosłym z T2DM stosującym CGM, że w dalszym ciągu będzie konieczne dokonywanie pomiaru stężenia glukozy we krwi włosniczkowej (pomimo możliwości wykonywania pomiarów rzadziej) z uwagi na konieczność sprawdzania wiarygodności pomiarów CGM oraz opcję dokonania pomiaru w przypadku szybkich zmian poziomu glikemii lub awarii sensora CGM. Pacjentów należy zaopatrzyć w ilość testów paskowych wystarczającą do przeprowadzenia właściwej liczby pomiarów. <u>Zalecenia dot. początkowo stosowanych środków farmakologicznych</u> - Osobom z cukrzycą typu 2 bez istotnych chorób współistniejących należy zaproponować: - preparat metforminy o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz - SGLT2i. - Jeśli metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, należy zaproponować monoterapię SGLT2i. <u>Zalecenia dotyczące rozpoczynania farmakoterapii</u> - U dorosłych z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię początkową metforminą i przynajmniej jednym innym lekiem należy: - wdrażać substancje lecznicze pojedynczo, zaczynając od metforminy i sprawdzając tolerancję, - włączyć SGLT2i w momencie osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki metforminy, - włączyć GLP-1RA lub tirzepatyd w momencie osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki SGLT2i. <u>Zalecenia dot. dalszego leczenia</u> - Pacjentom z cukrzycą typu 2 bez istotnych chorób współistniejących, którzy wymagają stosowania kolejnych leków w celu osiągnięcia indywidualizowanych celów w zakresie glikemii należy zaproponować: - dodanie iDPP-4 do obecnego schematu leczenia, - jeśli występują przeciwwskazania do stosowania iDPP-4, nietolerancja lub nieskuteczność tego leku, należy zaproponować dodanie: - sulfonilomocznika, - pioglitazonu, - terapii opartej na insulinie. <u>Zalecenia dot. terapii opartej na insulinie</u> - Rozpoczynając podawanie insuliny osobom z cukrzycą typu 2 należy: - kontynuować podawanie metforminy pacjentom już ją stosującym, - zaprześć podawania wszystkich innych leków stosowanych wyłącznie w celu kontroli hiperglikemii, - omówić z pacjentem ryzyko i korzyści związane z kontynuowaniem przyjmowania innych leków, które przynoszą dodatkowe korzyści, np. ochronę sercowo-naczyniową lub kontrolę masy ciała. - Jako początkową terapię insulinową u osób z cukrzycą typu 2 należy zaproponować insulinę bazalną przeznaczoną do podawania raz lub dwa razy dziennie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	- Jako początkową terapię insulinową, szczególnie, jeśli poziom HbA1c wynosi 75 mmol/mol (9,0%) lub więcej, należy rozważyć połączenie: - insuliny bazalnej przeznaczonej do podawania raz lub dwa razy dziennie, oraz - insuliny krótko- lub szybko działającej, - wstrzykiwanych oddzielnie lub jako mieszanki insulinowe dwufazowe. - Wybór preparatu insuliny podstawowej powinien być decyzją podejmowaną wspólnie z pacjentem, biorącą pod uwagę: - konieczność pomocy przy wstrzykiwaniu insuliny, - szczególne ryzyko wystąpienia nocnej hipoglikemii, - wyraźną preferencję do wstrzyknięć raz na dobę. Jeżeli wymagania pacjenta spełnia wiele rodzajów insuliny bazalnej (w tym leki biopodobne) i schematów leczenia, należy użyć najmniej kosztownej opcji. - Należy rozważyć wybór gotowych mieszanek dwufazowych zawierających analogi insuliny zamiast insuliny ludzkiej, jeśli: - pacjent preferuje wstrzykiwanie insuliny bezpośrednio przed posiłkiem, - problem stanowi hipoglikemia, - poziom glukozy we krwi wyraźnie wzrasta po posiłkach. Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano												
BMJ 2025 (UK)	Wpływ leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 na układ sercowo-naczyniowy, nerki i utratę masy ciała: wytyczne dotyczące praktyki klinicznej Stanowisko panelu ekspertów - W przypadku dorosłych o niższym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych panel sugeruje niestosowanie iSLGT2 lub GLP-1RA (słaba rekomendacja przeciw). - W przypadku dorosłych o umiarkowanym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych panel sugeruje zastosowanie iSLGT2 lub GLP-1RA (słaba rekomendacja za). Siła dowodów: nie podano												
EASD ADA 2026 (Europa, USA)	Wyzwania i możliwości indywidualizowania technologii używanych w leczeniu cukrzycy: stanowisko Grupy Roboczej ds. Technologii przy EASD i ADA Indywidualne dobranie właściwych urządzeń służących do mierzenia poziomu glukozy w osoczu i podawania insuliny prawdopodobnie zwiększa stopień przestrzegania zasad leczenia, co przekłada się na lepszą kontrolę glikemii i/lub poprawę jakości życia. Korzyści wynikające z zapobiegania ostrym i odległym powikłaniom cukrzycy oraz zmniejszenia obciążenia chorobą najprawdopodobniej przewyższają koszty związane z nabyciem i użytkowaniem urządzenia. <u>Sugestie działania wg Grupy Roboczej ds. Technologii przy EASD/ADA</u> - Pacjenci z cukrzycą (zarówno typu 1, jak i 2) przyjmujący insulinę powinni mieć zapewniony stały dostęp do CGM; pacjenci leczeni innymi schematami mogą odnieść korzyść z okresowego dostępu do CGM (w warunkach ograniczonych zasobów i środków). <u>Wybór optymalnego urządzenia do mierzenia poziomu glukozy oraz podawania insuliny (wyjątki)</u> <table><tr><th>Rodzaj i opis urządzenia</th><th>Opcje</th><th>Przeszkody w stosowaniu</th><th>Opcje zaawansowane</th></tr><tr><td>Glukometr: punktowy pomiar stężenia glukozy we krwi włosniczkowej</td><td> - wielkość urządzenia, - objętość wymaganej próbki krwi, - ekran dotykowy, - możliwość zapisywania pomiarów w pamięci, - baterie ładowane lub wymieniane </td><td> - wielkość wymaganej próbki krwi - problemy ze sprawnością manualną - zaburzenia wzroku i słuchu </td><td> - kalkulator dawki bolusowej, możliwość - kategoryzowanie pomiarów (np. pomiar przed- i poposiłkowy) - transfer danych do innych urządzeń </td></tr><tr><td>Sensor CGM (ciągły monitoring glikemii): pomiar stężenia glukozy w płynie śródtkankowym w sposób ciągły (co 1-5 min) lub okresowo podczas skanowania</td><td> - pomiar w czasie rzeczywistym lub okresowo - podskórny lub wszczepiany; - dokładność pomiaru w różnych zakresach - czas rozruchu - baterie ładowane lub wymieniane - wielkość i długość działania - miejsce umieszczenia na ciele - konieczność ładowania nadajnika - rodzaje alarmów i powiadomień </td><td> - problemy z właściwym przyleganiem warstwy adhezyjnej - zatwierdzone wskazania do stosowania - wielkość urządzenia - obniżona sprawność manualna - zaburzenia wzroku i słuchu - interferencje z lekami i substancjami leczniczymi </td><td> - udostępnianie danych, alarmów i powiadomień - kompatybilność i komunikacja z innymi urządzeniami </td></tr></table> Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano	Rodzaj i opis urządzenia	Opcje	Przeszkody w stosowaniu	Opcje zaawansowane	Glukometr: punktowy pomiar stężenia glukozy we krwi włosniczkowej	- wielkość urządzenia, - objętość wymaganej próbki krwi, - ekran dotykowy, - możliwość zapisywania pomiarów w pamięci, - baterie ładowane lub wymieniane	- wielkość wymaganej próbki krwi - problemy ze sprawnością manualną - zaburzenia wzroku i słuchu	- kalkulator dawki bolusowej, możliwość - kategoryzowanie pomiarów (np. pomiar przed- i poposiłkowy) - transfer danych do innych urządzeń	Sensor CGM (ciągły monitoring glikemii): pomiar stężenia glukozy w płynie śródtkankowym w sposób ciągły (co 1-5 min) lub okresowo podczas skanowania	- pomiar w czasie rzeczywistym lub okresowo - podskórny lub wszczepiany; - dokładność pomiaru w różnych zakresach - czas rozruchu - baterie ładowane lub wymieniane - wielkość i długość działania - miejsce umieszczenia na ciele - konieczność ładowania nadajnika - rodzaje alarmów i powiadomień	- problemy z właściwym przyleganiem warstwy adhezyjnej - zatwierdzone wskazania do stosowania - wielkość urządzenia - obniżona sprawność manualna - zaburzenia wzroku i słuchu - interferencje z lekami i substancjami leczniczymi	- udostępnianie danych, alarmów i powiadomień - kompatybilność i komunikacja z innymi urządzeniami
Rodzaj i opis urządzenia	Opcje	Przeszkody w stosowaniu	Opcje zaawansowane										
Glukometr: punktowy pomiar stężenia glukozy we krwi włosniczkowej	- wielkość urządzenia, - objętość wymaganej próbki krwi, - ekran dotykowy, - możliwość zapisywania pomiarów w pamięci, - baterie ładowane lub wymieniane	- wielkość wymaganej próbki krwi - problemy ze sprawnością manualną - zaburzenia wzroku i słuchu	- kalkulator dawki bolusowej, możliwość - kategoryzowanie pomiarów (np. pomiar przed- i poposiłkowy) - transfer danych do innych urządzeń										
Sensor CGM (ciągły monitoring glikemii): pomiar stężenia glukozy w płynie śródtkankowym w sposób ciągły (co 1-5 min) lub okresowo podczas skanowania	- pomiar w czasie rzeczywistym lub okresowo - podskórny lub wszczepiany; - dokładność pomiaru w różnych zakresach - czas rozruchu - baterie ładowane lub wymieniane - wielkość i długość działania - miejsce umieszczenia na ciele - konieczność ładowania nadajnika - rodzaje alarmów i powiadomień	- problemy z właściwym przyleganiem warstwy adhezyjnej - zatwierdzone wskazania do stosowania - wielkość urządzenia - obniżona sprawność manualna - zaburzenia wzroku i słuchu - interferencje z lekami i substancjami leczniczymi	- udostępnianie danych, alarmów i powiadomień - kompatybilność i komunikacja z innymi urządzeniami										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ADA 2026 (USA)	Technologie w zarządzaniu cukrzycą: standardy opieki w cukrzycy American Diabetes Association (ADA) <u>Monitoring stężenia glukozy we krwi</u> - Osoby z cukrzycą powinny mieć zapewniony dostęp do urządzeń mierzących glikemię wybranych na podstawie okoliczności, preferencji pacjenta i stosowanego leczenia. Osoby stosujące CGM powinny mieć także stały dostęp do glukometru. (A) - Osoby przyjmujące insulinę i używające glukometr należy zachęcać do sprawdzania glikemii we właściwym reżimie zależnym od stosowanej terapii. Pomiary mogą dotyczyć poziomu glukozy: na czczo, przed posiłkami i przekąskami, po posiłkach, w porze snu, w ciągu nocy, przed, w czasie i po ćwiczeniach fizycznych, w przypadku podejrzenia hipoglikemii, po interwencji mającej na celu podniesienie niskiego poziomu glukozy do momentu osiągnięcia normoglikemii, w przypadku podejrzenia hiperglikemii oraz przed i w trakcie wykonywania czynności o kluczowym znaczeniu, jak prowadzenia pojazdu. (B) - Należy wziąć pod uwagę możliwy wpływ przyjmowanych leków i substancji na stężenie glukozy wykazywany przez glukometr. (B) <u>Ciągły monitoring stężenia glukozy</u> - Użycie CGM jest zalecane od momentu wystąpienia cukrzycy i w dowolnym momencie później u dzieci, nastolatków i dorosłych z cukrzycą przyjmującym insulinę (A), przyjmującym leki nie-insulinowe mogące wywołać hipoglikemię (C) i przy stosowaniu dowolnej terapii, jeśli użycie CGM poprawi zarządzanie chorobą. (C) - U osób stosujących insulinoterapię CGM powinno być stosowane w miarę możliwości codziennie, aby zmaksymalizować osiągnięte korzyści. (A) Pacjenci powinni mieć nieprzerwany dostęp do niezbędnych zasobów i urządzeń, aby ograniczyć przerwy w stosowaniu CGM. (A) Postępowanie wobec otyłości oraz zarządzanie masą ciała w zapobieganiu i leczeniu cukrzycy: standardy opieki w cukrzycy American Diabetes Association (ADA) - Przy wyborze leków obniżających stężenie glukozy we krwi dla osób z T2DM i nadwagą/otyłością należy przyznać priorytet substancjom o korzystnym wpływie na masę ciała. (B) - U osób z cukrzycą i nadwagą/otyłością preferowaną farmakoterapią powinny być GLP-1RA lub GIP/GLP-1RA z większym wpływem na utratę masy ciała (np. semaglutyd lub tirzepatyd), szczególnie biorąc pod uwagę dodatkowe korzyści niezależne od masy ciała pacjenta. (A) Farmakologiczne podejście do zarządzania glikemią: standardy opieki w cukrzycy American Diabetes Association (ADA) <u>Terapia farmakologiczna dla dorosłych z cukrzycą typu 2</u> - Można rozważyć wprowadzenie terapii skojarzonej na początku leczenia, aby skrócić czas do osiągnięcia zindywidualnych celów terapeutycznych (A). - Przy modyfikacji terapii obniżającej poziom glukozy należy uwzględnić zindywidualizowane cele dotyczące glikemii i masy ciała, obecność chorób współistniejących (sercowo-naczyniowych, nerek, wątroby i innych schorzeń metabolicznych) oraz ryzyko hipoglikemii (A). - Podczas rozpoczynania leczenia nowym lekiem obniżającym poziom glukozy należy ponownie ocenić potrzebę stosowania i/lub dawkę leków, których stosowanie jest związane z wyższym ryzykiem hipoglikemii (np. sulfonilomocznika, meglitynidów i insuliny), aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii i obciążenie leczeniem (A). - Równoczesne stosowanie iDPP-4 i GLP-1RA lub leku o podwójnym działaniu GIP/GLP-1RA jest niezalecane z uwagi na brak dodatkowego wpływu na obniżanie poziomu glukozy, poza tym zapewnianym przez sam GLP-1RA (B). - U pacjentów z cukrzycą typu 2 należy rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii niezależnie od stosowanej dotychczas terapii obniżającej poziom glukozy czy etapu choroby, jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziomy HbA1c albo glukozy we krwi są bardzo wysokie (HbA1c > 10% [>86 mmol/mol] lub stężenie glukozy we krwi ≥ 300 mg/dL [$\geq 16,7$ mmol/L]) (E). - Osobom z cukrzycą typu 2, u których stosowana jest insulina, zaleca się terapię skojarzoną z GLP-1RA, w tym GIP/GLP-1RA, w celu uzyskania większego wpływu na glikemię, kontrolę masy ciała i ryzyko hipoglikemii. Dawka insuliny powinna być oceniana przy dodaniu lub zwiększeniu dawki agonisty GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP i GLP-1 (A). U osób stosujących kombinację GLP-1 RA i insuliny bazalnej należy rozważyć użycie preparatów FRC (IDegLira lub iGlarLixi). - U osób, które rozpoczynają terapię insulinową, należy kontynuować stosowanie leków obniżających poziom glukozy (chyba że są przeciwwskazane lub źle tolerowane) dla utrzymania korzyści w zakresie glikemii i metabolizmu (np. kontroli masy ciała, metabolizmu serca lub nerek) (A). <u>Poziom dowódów:</u> A – wyraźne dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych RCTs o wynikach mogących podlegać generalizacji i o odpowiedniej mocy, w tym dowody pochodzące z: - dobre przeprowadzone badania wieloośrodkowego - metaanalizy zawierającej ocenę jakości uwzględnionych badań – dowody wspierające, pochodzące z dobrze przeprowadzonych RCTs o odpowiedniej mocy, w tym dowody z: - dobre przeprowadzone badania prowadzonego w jednej lub więcej instytucjach, - metaanalizy zawierającej ocenę jakości uwzględnionych badań B – dowody wspierające z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych, w tym dowody z: - dobre przeprowadzone prospektywne badania kohortowego lub rejestru - dobre przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych – dowody wspierające z dobrze przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego C – dowody wspierające pochodzące ze niewłaściwie kontrolowanych lub niekontrolowanych badań, w tym dowody z: - RCTs z przynajmniej jedną poważną wadą lub przynajmniej trzema drugorzędnymi wadami metodologicznymi, które mogą unieważnić wyniki

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• <i>badan obserwacyjnych o wysokim ryzyku błędu systematycznego (jak serie przypadków porównywane z danymi historycznymi)</i> • <i>serii lub opisów przypadków</i> – sprzeczne dowody z ciężarem przeważającym się na stronę rekomendacji E – konsensus ekspertów lub doświadczenie wynikające z praktyki klinicznej.
IDF 2025 (globalne)	Globalne zalecenia kliniczne International Diabetes Federation (IDF) dot. postępowania w cukrzycy typu 2 <u>Terapie obniżające poziom glukozy we krwi: opcje nie-insulinowe – zalecenia optymalnej opieki u osób bez powikłań lub z niskim ryzykiem sercowo-nerkowym</u> W momencie diagnozy: • modyfikacja stylu życia, • metformina, • terapia łączona jako opcja, • u osób otyłych należy rozważyć metforminę i GLP-1RA. W trakcie terapii, bez osiągnięcia celów glikemicznych: • wzmocnienie zaleceń zmian w stylu życia, • u pacjentów leczonych tylko metforminą: dodanie SGLT2i, • u osób otyłych: dodanie GLP-1RA, • u pacjentów leczonych terapią łączoną: ○ dodanie SGLT2i lub GLP-1RA ○ jeśli terapia SGLT2i lub GLP-1RA jest już stosowana – dodanie innego leku obniżającego poziom glukozy we krwi. <u>Terapie obniżające poziom glukozy we krwi: opcje insulinowe – zalecenia optymalnej opieki</u> • Insulinoterapię należy rozpocząć, gdy zoptymalizowana terapia lekiem obniżającym poziom glukozy we krwi i interwencje w zakresie stylu życia nie pozwalają na utrzymanie celów w zakresie kontroli glikemii. • Monitoring glikemii: ○ ogólny cel w zakresie HbA1c wynosi 7% (53 mmol/mol) ○ należy rutynowo proponować SBGM wszystkim osobom z T2DM przyjmującym insulinę ○ należy rozważyć SBGM u innych osób z T2DM ○ należy rozważyć zastosowanie CGM u wszystkich osób z T2DM leczonych insuliną oraz innych na podstawie indywidualnych okoliczności • Schemat insulinoterapii: ○ wybór spośród szerokiego zakresu dostępnych insulin i urządzeń do jej dostarczania ○ dostęp do terapii wykorzystującej pompę insulinową • Rozpoczęcie insulinoterapii: ○ należy rozpocząć leczenie za pomocą bazalnego analogu insuliny przeznaczonego do wstrzykiwania 1x/dzień ○ należy kontynuować podawanie metforminy (jeśli jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana) ○ należy kontynuować inne terapie obniżające poziom glukozy we krwi, jeśli to wskazane. • Intensyfikacja insulinoterapii – opcje obejmują: ○ bolus insuliny bazalnej ○ mieszanki insulinowe ○ dodanie GLP-1RA (oddzielnie lub przejsięcie na preparaty FRC) ○ zastosowanie pompy insulinowej. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i>
DC 2024 (Kanada)	Diabetes Canada (DC) Clinical Practice Guidelines Expert Working Group: farmakologiczna kontrola glikemii w cukrzycy typu 2 u dorosłych – aktualizacja 2024 • Po podjęciu decyzji o wdrożeniu leczenia farmakologicznego zaleca się wybór metforminy jako leku początkowego z uwagi na jej trwałą skuteczność w obniżaniu poziomu HbA1c przy zanieidbywalnym ryzyku przyczynienia się do wystąpienia hipoglikemii lub zwiększenia masy ciała (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: 1A), względnie łagodny profil zdarzeń niepożądanych, dostępność danych dot. długiego stosowania i przystępność cenową. Dawka początkowa powinna być niska (250 mg lub 500 mg, dwa razy dziennie z posiłkiem), aby zminimalizować ryzyko niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych i powinna być stopniowo zwiększana do osiągnięcia dawki maksymalnej (D, konsensus). • Terapia łączona jest zalecana jako terapia początkowa także u osób bez dekomensacji metabolicznej, jeśli występuje u nich hiperglikemia o oznaczonym poziomie, np. HbA1c 1,5% powyżej zakładanego celu (B, 2). • Stan układu sercowo-naczyniowego i nerek powinien być badany przynajmniej raz w roku, aby określić, czy istnieje potrzeba modyfikacji lub intensyfikacji leczenia (D, konsensus). • Przed intensyfikacją leczenia należy wziąć pod uwagę czynniki mogące przyczyniać się do zwiększonego poziomu HbA1c, takie, jak infekcje, niedokrwienie, przyjmowane równolegle leki, zmiany w aktywności fizycznej lub diecie. Należy ocenić przestrzeganie zasad leczenia i czynniki mogące je ograniczać, takie, jak zdarzenia niepożądane, koszty, przekonania i preferencje (D, konsensus). • U osób bez stwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej lub schorzeń nerek wybór leku antyhiperglikemicznego wdrażanego w ramach intensyfikacji leczenia powinien być oparty na indywidualnych priorytetach, preferencjach i zaburzeniach współistniejących pacjenta. Priorytety kliniczne mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, unikanie hipoglikemii, pożądany stopień obniżenia glikemii, koszt, profil bezpieczeństwa, możliwość zajęcia w ciążę oraz choroby współistniejące (D, konsensus).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Zalecanym schematem insulinoterapii wdrażanym w ramach intensyfikacji leczenia i dodawanym do obecnie stosowanych leków przeciwhiperglykemicznych jest podawany raz dziennie BI+bolus (D, konsensus). - Należy rozważyć użycie LAA zamiast insulin ludzkich, aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii (A, 1A). - Można rozważyć zastosowanie insuliny degludec lub iGlar U-300 zamiast LAA, aby zminimalizować ryzyko nocnej hipoglikemii (B, 2 dla osób z czynnikami ryzyka hipoglikemii; C, 3 dla pozostałych osób). - Podczas włączania BI należy kontynuować stosowanie inkretyny i/lub SGLT2i (A, 1A). - Jeżeli konieczne jest wprowadzenie bolusa insulinowego, należy rozpoczynać leczenie stopniowo, od jednego wstrzyknięcia podczas największego posiłku w ciągu dnia i w razie potrzeby dodawać później kolejne, międzyposiłkowe dawki insuliny. Dawkę należy miarczkować do osiągnięcia przyjętych celów w zakresie glikemii poposiłkowej (B, 2). - Można rozważyć zastosowanie szybko działających analogów insuliny w miejsce krótko działających insulin, aby zredukować ryzyko wystąpienia hipoglikemii (B, 2). - Należy zaprzestać podawania leków hamujących wydzielanie insuliny (sulfonilomocznik, metglitynidy), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (D, konsensus). <u>Siła rekomendacji:</u> <i>A – najlepsze dowody na poziomie 1, B – najlepsze dowody na poziomie 2, C – najlepsze dowody na poziomie 3, D – najlepsze dowody na poziomie 4/konsensus.</i> <u>Poziom dowodów:</u> <i>Poziom 1A – przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości RCTs lub właściwie zaprojektowane RCT o mocy wystarczającej do udzielenia odpowiedzi na pytanie badawcze, Poziom 1B – nierandomizowane badanie kliniczne lub badanie kohortowe z niepodważalnymi wynikami, Poziom 2 – RCT lub przegląd systematyczny niespełniający kryteriów poziomu 1, Poziom 3 – nierandomizowane badanie kliniczne lub badanie kohortowe, przegląd systematyczny lub metaanaliza badań poziomu 3, Poziom 4 – inne</i>
ACP 2024 (USA)	Nowsze terapie farmakologiczne dla dorosłych z cukrzycą typu 2: wytyczne kliniczne American College of Physicians (ACP) - ACP rekomenduje dodanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1RA do metforminy i zmian w stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silna rekomendacja; wysoka pewność dowodów). - ACP nie rekomenduje dodawania iDPP-4 do metforminy i zmian w stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silna rekomendacja; wysoka pewność dowodów). - Z uwagi na niespójność dowodów ACP nie może wydać rekomendacji dotyczącej dodania tirzepatytu oraz dodania insulin długodziałających do metforminy i zmian w stylu życia. <u>Pewność dowodów</u> <i>Wysoka – pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do estymowanego efektu (stosowanie interwencji wywołuje efekt) Umiarkowana – umiarkowana pewność co do estymacji efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do estymowanego, istnieje jednak znaczne prawdopodobieństwo, że jest on w dużym stopniu inny (stosowanie interwencji prawdopodobnie wywołuje efekt) Niska – pewność co do estymacji efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może znacznie odbiegać od spodziewanego (interwencja może wywołać efekt)</i> <u>Siła rekomendacji</u> <i>Silna (ACP rekomenduje)</i> - równowaga korzyści i zagrożeń: istnieje pewność, że korzyści zdecydowanie przeważają nad zagrożeniami i ograniczeniami lub odwrotnie - populacja docelowa: dotyczy większości pacjentów w większości okoliczności - konsekwencje strategiczne: jedynie silne rekomendacje mogą stanowić wyznaczniki jakości i wytyczne przy tworzeniu programów dotyczących odpowiedzialności, raportowania i finansowania leczenia <i>Warunkowa (ACP sugeruje)</i> - równowaga korzyści i zagrożeń: korzyści prawdopodobnie przeważają ryzyko i ograniczenia lub odwrotnie, ale istnieje znaczna niepewność - populacja docelowa: dotyczy wielu pacjentów, może to jednak różnić się w zależności od okoliczności lub wartości i preferencji pacjentów - konsekwencje strategiczne: tworzenie polityk będzie wymagało istotnych debat i udziału wielu interesantów; bardziej prawdopodobne jest wystąpienie różnic pomiędzy strategiami wydawanymi w różnych regionach. Wskaźniki jakości powinny skupiać się na zapewnieniu właściwej dyskusji nad różnymi opcjami terapeutycznymi.
ADA/EASD 2022 (USA /Europa)	Postępowanie wobec hipoglikemii w cukrzycy typu 2. Konsensus American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes - Optymalizacja przestrzegania planu leczenia powinna być szczególnie wzięta pod uwagę przy wyborze leku obniżającego stężenie glukozy. - U pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, ale z wieloma czynnikami ryzyka (wiek ≥ 55 lat, otyłość, nadciśnienie, dyslipidemia lub albuminuria) można zastosować GLP-1RA w celu redukcji poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i niewydolności serca (HF) lub SGLT2i z udowodnioną korzyścią w celu redukcji MACE, HF i poprawy wydolności nerek. - W ujęciu ogólnym strategia wyboru leku przeciwcukrzycowego poprawiającego stan układu sercowo-naczyniowego i nerek nie powinna być różna dla osób starszych. U młodszych pacjentów z cukrzycą (<40 lat) należy rozważyć wczesną terapię łączoną.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</i>
NHMRC 2024 (Australia)	National Health and Medical Research Council – oparte na dowodach australijskie wytyczne kliniczne dot. postępowania w cukrzycy NHMRC: - sugeruje zastosowanie metforminy jako leczenia pierwszej linii u dorosłych z cukrzycą typu 2 (siła rekomendacji: rekomendacja warunkowa za, poziom dowodów: niski); - sugeruje dodanie SGLT2i, GLP-1RA lub inhibitora DPP-4 do metforminy u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których nie stwierdzono choroby sercowo-naczyniowej, wielu czynników ryzyka takiej choroby lub choroby nerek, ale u których nie osiągnięto optymalnego poziomu glikemii (rekomendacja warunkowa za, poziom dowodów: umiarkowany). <u>Siła rekomendacji</u> (silna) rekomendacja za: wysokiej jakości dowody wskazują, że ogólne korzyści ze stosowania interwencji wyraźnie przewyższają jej wady; wszyscy pacjenci lub znaczna większość pacjentów z cukrzycą będzie chętna do stosowania interwencji (silna) rekomendacja przeciw: wysokiej jakości dowody wskazują, że ogólne zagrożenia ze stosowania interwencji wyraźnie przewyższają korzyści lub analiza dowodów wskazuje, że stosowanie interwencji nie jest bezpieczne - warunkowa rekomendacja za: korzyści ze stosowania interwencji przewyższają jej wady lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć istotnej korzyści zapewnianej przez interwencję przy zapewnieniu, że zdarzenia niepożądane są nieliczne lub nie występują. Tego poziomu rekomendacji użyto także, jeśli oczekiwane preferencje pacjentów są zróżnicowane. - warunkowa rekomendacja przeciw: wady interwencji przeważają nad jej korzyściami, jednak nie jest to wsparte dowodami wysokiej jakości lub istnieją mocne dowody zarówno na korzyści, jak i zagrożenia wynikające ze stosowania interwencji, jednak ich stosunek jest trudny do ustalenia. Tego poziomu rekomendacji użyto także, jeśli oczekiwane preferencje pacjentów są zróżnicowane. <u>Poziom dowodów</u> - wysoki: mamy bardzo wysoką pewność, że efekt rzeczywisty jest bliski efektowi estymowanemu - umiarkowany: mamy umiarkowaną pewność co do estymowanego efektu. Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie do niego zbliżony, ale istnieje prawdopodobieństwo, że znacznie od niego odbiega - niski: mamy ograniczoną pewność co do estymowanego efektu. Rzeczywisty efekt może być znacznie różny od estymowanego - bardzo niski: mamy bardzo niską pewność co do estymowanego efektu. Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie istotnie różny od estymowanego

AACE, American Association of Clinical Endocrinology; ACP, American College of Physicians; ADA, American Diabetes Association; BMJ, British Medical Journal; DC, Diabetes Canada; EASD, European Association for the Study of Diabetes; IDF, International Diabetes Federation; NHMRC, National Health and Medical Research Council; NICE, National Institute for Health Excellence; PTB, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- długodziałające analogi insuliny (LAA) ± OAD (doustne leki przeciwcukrzycowe) - mieszanki insulinowe – dwufazowe mieszanki analogowe, mieszanki insuliny ludzkiej (MIX) ± OAD - mieszanka insuliny degludec i insuliny aspart (iDegAsp) ± OAD - schemat składający się z insuliny bazalnej (BI) + insuliny posiłkowej (tzw. bolus) ± OAD	TAK	Komparatory obejmują schematy insulinoterapii stosowane na etapie intensyfikacji leczenia T2DM (LAA, MIX, iDegAsp, BI + bolus), ponieważ Suliqua – jako połączenie insuliny bazowej i GLP-1 RA – jest przeznaczona dla pacjentów wymagających insulinoterapii i stanowi alternatywę dla innych schematów insulinowych. Nie uwzględniono leków nieinsulinowych, gdyż nie są one stosowane zamiennie z insuliną, lecz na wcześniejszych etapach leczenia. Wybrano głównie analogi insuliny długo działającej (LAA) oraz schematy intensyfikacji (MIX, BI + bolus), zgodnie z aktualną praktyką kliniczną i dostępem refundacyjnym w Polsce. Dodatkowo uwzględniono iDegAsp jako odrębny wariant mieszanki insulinowej, natomiast wykluczono inne preparaty GLP-1 + BI oraz FRC nieobjęte refundacją lub stosowane w innej populacji pacjentów.	Wybór komparatora – prawidłowy i zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym.

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z T2DM, którzy nie spełniają aktualnych kryteriów refundacji dla produktu leczniczego Suliqua <i>Na każdym etapie preferowano prace w populacji docelowej, a przy ich braku – w populacji najbardziej do niej zbliżonej.</i>	wybrane grupy etniczne, w tym populacja azjatycka <i>Wyjątek: przy braku badań dla populacji ogólnej/europejskiej, dopuszczano ich włączenie (RCT).</i>	Populację uwzględnioną w analizach zdefiniowano bardziej szczegółowo niż wynikałoby to z treści proponowanego wskazania refundacyjnego. Jednocześnie w analizie wnioskodawcy populację docelową definiowano niejednolicie, posługując się określeniami o różnym stopniu szczegółowości (T2DM, niedostatecznie kontrolowana T2DM, populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym). Zasadne wydaje się jednoznaczne określenie populacji będącej przedmiotem wnioskowanego finansowania.
Interwencja	preparat złożony iGlarLixi w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt Suliqua) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET i inhibitorami SGLT2 w dawkowaniu zgodnym z ChPL	schemat dawkowania niezgodny z ChPL (w tym wstrzykiwacze o innych proporcjach iGlar/Lixi niż zarejestrowane na terenie UE)	-
Komparatory	- LAA + OAD; - MIX + OAD; - iDegAsp + OAD; - BI + bolus + OAD	inne niż wymienione	-
Punkty końcowe	- zmiana HbA1c; - odsetek pacjentów z HbA1c < 7%; - zmiana TIR [%]; - zmiana TAR [%]; - zmiana masy ciała; - zmiana dawki insuliny; - jakość życia i inne PROs; - profil bezpieczeństwa: - hipoglikemia (objawowa, ciężka), - zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, SAEs, AEs prowadzące do zgonu, AEs prowadzące do przerwania terapii, AEs szczegółowe.	inne niż wymienione	Ocena skuteczności została oparta głównie na punktach końcowych zastępczych, przede wszystkim zmianie wartości HbA1c, a nie na twardych punktach klinicznych związanych z występowaniem powikłań cukrzycy, hospitalizacji czy śmiertelności.
Typ badań	RCT porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami (przy braku ww. badań dopuszczano uwzględnienie dowodów o niższej wiarygodności, w tym porównań pośrednich [z dostosowaniem grupy kontrolnej]);	badania jednoramienne, opisy i serie przypadków, niesystematyczne opracowania wtórne	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• badania RWD porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami; • przeglądy systematyczne od 2020 r., dla porównania ocenianej interwencji z komparatorami		
Inne kryteria	• publikacje w j. angielskim i polskim	• nie określono	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla **insuliny glargine z liksysenatydem (iGlarLixi)** w zakresie leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM), do analizy klinicznej włączono:

- 5 badań randomizowanych z grupą kontrolną:
 - **RCT LixiLan-L**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi ± OAD vs iGlar ± OAD u dorosłych z niewyrównaną T2DM pomimo leczenia insuliną bazalną (BI);
 - **RCT LixiLan-O**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi + OAD vs iGlar + OAD oraz Lixi ± OAD (nieuwzględniony w analizie) u dorosłych z niewyrównaną T2DM, nieleczonych wcześniej insuliną;
 - **RCT Soli-D** (populacja chińska), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi + OAD vs iDegAsp + OAD u dorosłych z niewyrównaną T2DM, nieleczonych wcześniej insuliną;
 - **RCT SoliMix**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi ± OAD vs mieszanka insulinowej BAsp 30 (*biphasic insulin aspart 30*) + OAD u dorosłych z niewyrównaną T2DM pomimo leczenia OAD;
 - **RCT IDEAL**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi ± OAD vs BI + bolus ± OAD u pacjentów uprzednio leczonych intensywną insulinoterapią (BI + bolus ± OAD);
- 1 analizę wtórną (post-hoc) z dopasowaniem grupy kontrolnej PSM (ang. propensity score matching) – **Tabak 2020** – oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi (dane z RCT LixiLan-L) vs schemat BI + bolus (dane z GetGoal Duo-2) u dorosłych z T2DM niewyrównaną pomimo leczenia BI ± OAD;
- 3 retrospektywne badania RWD z PSM, oparte na amerykańskich bazach danych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi u dorosłych z T2DM po BI vs BI + bolus (**SoliComplex – Pantalone 2023 i SoliSimplify – McCrimmon 2023**) lub insulina MIX (**SoliComplex – Lajara 2023**);
- 9 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi względem komparatorów, tj. **Caruso 2023** (terapię zawierającą GLP-1 RA [w tym iGlarLixi] vs inne leki hipoglikemiczne); **Home 2025, 2021, Jammah 2021** (iGlarLixi vs iDegAsp); **Home 2020** (iGlarLixi vs MIX; BI + bolus; LAA); **Huthmacher 2020** (krótko działające GLP-1 w skojarzeniu z BI lub iGlar oraz długo działające GLP-1 w skojarzeniu z BI lub iGlar); **Li 2025** (iGlarLixi vs iGlar); **Liu 2024** (iGlarLixi vs placebo; iGlar; GLP-1 RA; MIX; Lixi) oraz **Wang 2026** (iGlarLixi vs inne terapie jak np. iDegLira, iDegAsp, iGlar, Lira oraz Lixi).
- badania uzupełniające, stanowiące wsparcie bazy dowodowej (niepełniające kryteriów włączenia do analizy, ale uwzględnione jako uzupełniające źródło danych klinicznych):
 - **Soli-SWITCH** (Haluzik 2025; jednoramienne, IV fazy), oceniające zmiany z insuliny MIX ± OAD na iGlarLixi ± OAD u pacjentów z niewyrównaną glikemią w 24 tyg.; bez grupy porównawczej;
 - **Soli De-escalation** (Giorgino 2025; jednoramienne RWD) oceniające zmiany kontroli glikemii u pacjentów, u których dokonano deeskalacji intensywnej insulinoterapii ze schematu BI + bolus ± OAD do podawanego raz dziennie iGlarLixi ± OAD.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*iGlarLixi*, *Suliqua*, *insulin glargine*, *lixisenatide*) i wnioskowanego wskazania (*type 2 diabetes*, *T2DM*, *Type 2 Diabetes Mellitus*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 1 lipca 2026 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
iGlarLixi ± OAD vs iGlar ± OAD				
RCT LixiLan-L <i>(NCT02058160; Aroda 2016, Wysham 2017, Haluzik 2024)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Typ: międzynarodowe, niezaślepienie, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 187 (Ameryka Płn. i Płd., Australia, Kanada, Europa, Rosja) Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: nie Typ hipotezy: <i>superiority</i> (wyższości) Liczba ramion: 2 Mediana obserwacji: 30 tyg.	Grupa interwencji*: - iGlarLixi ± OAD (n=367) Raz dziennie (QD), 60 min przed śniadaniem w dawce początkowej 20 U iGlar oraz 10 µg Lixi (pen A) (jeżeli dawka iGlar wynosiła <30 U przed randomizacją) lub 30 U iGlar oraz 10 µg Lixi (pen B) (jeżeli dawka iGlar wynosiła ≥30 U przed randomizacją) podawane za pomocą wstrzykiwacza SoloStar. Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię MET. Grupa kontrolna*: - iGlar ± OAD (n=369) QD, czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy, przy czym zalecano by terapię stosowano mniej więcej o tej samej porze każdego dnia przez cały okres leczenia. Dawka początkowa była taka sama jak przed randomizacją. Po 2 tyg. terapii dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki iGlar do osiągnięcia docelowego poziomu SMPG wynoszącego 4,4-5,6 mmol/l (80-100 mg/dl), wg algorytmu. Wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię MET. Utracone obserwacje: 8% w grupie interwencji i 3% w grupie kontrolnej *Dopuszczono terapię ratunkową szybkim analogiem insuliny przy głównym posiłku, gdy leczenie badane nie zapewniało kontroli glikemii.	Kryteria włączenia, m.in.: - dorośli pacjenci (≥18 lat); - T2DM zdiagnozowana ≥1 rok przed skryningiem; - terapia BI przez ≥6 mies. przed skryningiem (≥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 skryningową; - 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 Kryteria wykluczenia, m.in.: - OAD inne niż wymienione w kryteriach włączenia; - hipoglikemia, utrata przytomności lub kwasica metaboliczna (w tym kwasica ketonowa) w okresie roku przed rekrutacją do badania; - pacjenci, u których przerwano terapię GLP-1 z powodu AEs, 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 GGN lub kalcytoniny ≥20 pg/ml (5,9 pmol/l)	Pierwszorzędowe: - zmiana HbA1c w 30 tyg.; Pozostałe (kluczowe): - odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) oraz ≤6,5% (48 mmol/mol); - zmiana stężenia glukozy w osoczu (PPG, FPG, SMPG); - zmiana masy ciała; - odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% bez przyrostu masy ciała oraz bez objawowej hipoglikemii (≤70 mg/dl lub 3,9 mmol/l); - odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% bez objawowej hipoglikemii; - odsetek pacjentów, którzy wymagali terapii ratunkowej; - liczba epizodów objawowej hipoglikemii na pacjenta na rok; - odsetek pacjentów, u których wystąpiła objawowa hipoglikemia w okresie podawania interwencji; - odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka objawowa hipoglikemia wymagająca pomocy drugiej osoby; - profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane – AEs)
RCT LixiLan-O <i>(NCT02058147; Rosenstock 2016, Davies 2017, Haluzik 2024)</i>	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójramiennne badanie kliniczne III fazy Liczba ośrodków: 240 (USA, Australia, Belgia, Kanada, Chile, Czechy,	Grupa interwencji: iGlarLixi + OAD (n=469) QD przed śniadaniem, z titracją raz w tygodniu do docelowej FPG 80–100 mg/dL (4,4-5,6 mmol/L) i z max. dawką	Kryteria włączenia, m.in.: - rozpoznanie T2DM co najmniej rok przed skryningiem; - stosowanie przez ≥3 miesiące przed 1. wizytą terapii MET lub MET i innym OAD (np. pochodne SU, glinidami, inhibitorami SGLT-2, inhibitorami DPP-4),	Pierwszorzędowe: - zmiana HbA1c w 30 tyg.; Pozostałe (kluczowe): - odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Dania, Estonia, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Łotwa, Litwa, Meksyk, Polska, Rumunia, Rosja, RPA, Hiszpania, Szwecja, Ukraina, UK) Randomizacja: tak, 2:2:1 Zaślepienie: nie, otwarte Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> dla iGlarLixi vs insulina glargine (iGlar) Liczba ramion: 3* Mediana obserwacji: 30 tyg. * 3 ramiona leczenia: iGlarLixi, iGlar oraz ramię Lixi – nie uwzględnione w analizie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia	insuliny 60 U/dobę oraz max. dawką liksysenatytu 20 µg/dobę Dostępne 2 wstrzykiwacze A i B. Leczenie rozpoczynano od wstrzykiwacza A w dawce dobowej 10 U insuliny / 5 µg liksysenatytu. Grupa kontrolna: - iGlar + OAD (n=467) QD, titrowana wg tego samego algorytmu, unikając hipoglikemii. Podawana w postaci sterylnego roztworu wodnego w jednorazowym wstrzykiwaczu (100 U/ml). Dawki można było ustawiać w zakresie od 1 U do 80 U, z dokładnością do 1 U. Max. dopuszczalna dawka dobową insuliny to 60 U. - Lixi ± OAD (n=234) - ramię niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy QD, na początku wstrzyknięcia 10 µg przez 2 tyg., a potem w dawce podtrzymującej 20 µg/dobę. MET była stosowana jako obowiązkowy element terapii podstawowej. W przypadku wcześniejszej terapii OAD innych niż MET, ich podawanie przerywano od wizyty 2. Utracone obserwacje: ok. 6% w grupie interwencji i grupie kontrolnej iGlar (ok. 12% w grupie Lixi)	bez uzyskanej odpowiedniej kontroli glikemii za pomocą leczenia Kryteria wykluczenia, m.in.: - HbA1c <7,5% lub >10,0% u pacjentów leczonych tylko MET lub HbA1c <7,0% lub >9,0% u pacjentów leczonych MET i drugim lekiem OAD; - BMI ≤20 kg/m² lub >40 kg/m²; - kobiety w ciąży lub podczas laktacji, kobiety w wieku rozrodczym bez skutecznej metody antykoncepcji; - stosowanie OAD innych niż wymienione w kryteriach włączenia lub jakichkolwiek leków obniżających poziom glukozy we krwi w ciągu 3 mies. przed badaniem przesiewowym; - wcześniejsze leczenie insuliną (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia wg uznania lekarza); - przerwanie wcześniejszego leczenia GLP-1-RA; - uczestnicy wcześniejszej terapii Lixi lub skojarzeniem iGlar+Lixi (FRC); - jakikolwiek przeciwwskazania do stosowania MET; - stosowanie leków odchudzających w ciągu 3 mies. przed wizytą przesiewową; - ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe ≤6 mies.; - planowana rewaskularyzacja (wieńcowa/ szyjna/ obwodowa) w trakcie badania; - zapalenie trzustki (wywiad/przewlekłe/leczeniowe, z wyłączeniem ostrego epizodu kamicowego po cholecystektomii); - MTC w wywiadzie (osobniczym/rodzinnym) lub MEN; - niekontrolowane NT (SBP >180 lub DBP >95 mmHg); - amylaza/lipaza >3×GGN; - ALT/AST >3×GGN; - kalcytonina ≥20 pg/ml.	- kontrola glikemii po posiłku; - zmiana masy ciała; - zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo; 7-punktowy profil glikemii w samokontroli; - odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c bez przyrostu masy ciała i/lub udokumentowanej objawowej hipoglikemii; - profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane – AEs) - punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PROs).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
iGlarLixi ± OAD vs iDegAsp ± OAD				
RCT Soli-D (NCT05413369, Liu 2024) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie III fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 60 (Chiny) Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: nie, otwarte Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> (z ewentualną analizą <i>superiority</i>) Liczba ramion: 2 Mediana obserwacji: 24 tyg.	Grupa interwencji: - iGlarLixi + OAD (n=291) QD, godzinę przed pierwszym posiłkiem przy użyciu jednorazowych wstrzykiwaczy SoloStar. Zalecana początkowa dawka dobową wynosiła 5 dawek (5 U iGlar/5 µg Lixi) lub wyższa maks. 10 U iGlarLixi wg oceny badacza. Maks. dawka dobową iGlarLixi wynosiła 40 U. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub inhibitorami SGLT2). Grupa kontrolna: - iDegAsp + OAD (n=291) QD, przed największym posiłkiem w ciągu dnia za pomocą wstrzykiwacza iDegAsp 70/30 FlexTouch. Zalecana początkowa dawka dobową wynosiła 5 U (maks. 10U iDegAsp wg oceny badacza). Nie ustalono maks. dawki dobowej iDegAsp. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub inhibitorami SGLT2). Utracone obserwacje: <6%	Kryteria włączenia, m.in.: - wiek ≥18 lat; - T2DM ≥1 rok przed skryningiem; - stabilna terapia MET (≥1000 mg/d lub dawka maks. tolerowana) ± drugi OAD przez ≥3 mies.; - HbA1c: 7,5-11% (MET mono/SGLT2i) lub 7,0-10% (MET + inny OAD); - dobry ogólny stan zdrowia (wg oceny medycznej) - BMI <40 kg/m²; - stosowanie skutecznej antykoncepcji (jeśli dotyczy); - zdolność do podpisania świadomej zgody; Kryteria wykluczenia, m.in.: - eGFR <30 ml/min/1,73 m²; - ciąża lub karmienie piersią / kobiety bez skutecznej antykoncepcji / brak zgody na test ciążowy; - choroby/stan uniemożliwiający ocenę skuteczności lub bezpieczny udział; brak współpracy; - insulina w ostatnim roku (z wyjątkiem krótkotrwałego ≤14 dni); - inne OAD/iniekcyjne leki hipoglikemizujące (inne niż w kryteriach włączenia) w ciągu 3 mies. przed skryningiem; - GKS ogólnoustrojowe ≥1 tydz. w ciągu 3 mies.; - leki odchudzające w ciągu 3 mies.; - odstawienie GLP-1 RA z powodu bezpieczeństwa / skuteczności; - inny lek badany ≤1 mies. / <5 T½ przed skryningiem; - nieprawidłowe wyniki lab. (np. amylaza/lipaza, ALT/AST >3×GGN; bilirubina >1,5×GGN; Hb <10,5; neutrofile <1500; PLT <100k; dodatni test ciążowy); - przeciwwskazania do MET/SGLT2i; - status prawny (np. więźniowie, detencja); niekwalifikowanie wg badacza; personel ośrodka / bliscy; sytuacje budzące wątpliwości etyczne; - nadwrażliwość na interwencje badawcze; - wycofanie zgody / brak kontaktu przy randomizacji.	Pierwszorzędowe: - zmiana HbA1c w 24 tyg.; Pozostałe (kluczowe): - odsetek uczestników z HbA1c <7%; - zmiana stężenia glukozy w osoczu (FPG, SMPG); - zmiana masy ciała; - całkowita dawka insuliny w 24 tyg. i odsetek wymagających terapii ratunkowej w ciągu 24-tyg.; - hipoglikemia; - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
iGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD				
RCT Soli-Mix (Rosenstock 2021, EudraCT Number: 2017-003370-13) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie IIIb fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, brak dokładnych danych Randomizacja: tak, 1:1 Zaslepienie: nie, otwarte Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> (HbA1c) + <i>superiority</i> (masa ciała) Liczba ramion: 2 Mediana obserwacji: 26 tyg.	Grupa interwencji: - iGlarLixi + OAD (n=443) QD, na godz. przed posiłkiem (czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy, zalecono, aby przyjmować insulinę o tej samej porze każdego dnia). Dawka początkowa zależna była od dawki insuliny bazalnej (BI) stosowanej przed randomizacją: - pacjenci z wyjściową BI <30U: 20 U iGlar i 10 µg Lixi (Suliqua 100/50); - pacjenci z wyjściową BI ≥30U: 30 U iGlar i 10 µg Lixi (Suliqua 100/33); - jeśli pacjent przyjmował wcześniej BI BID lub iGlar 300 U/l: dobową dawkę początkową zredukowaną o 20% w stosunku do wyjściowej dawki insuliny; Dawki insuliny dostosowywano cotygodniowo na podstawie mediany wartości z pomiarów SMPG na czczo z 3 kolejnych dni. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub inhibitorami SGLT2). Grupa kontrolna: - BIAsp 30 + OAD (n=444), tj. 30% insuliny aspat i 70% zawiesiny protaminowej BID, 1/2 dziennej dawki rano i 1/2 przed największym posiłkiem lub 2/3 dziennej dawki rano i 1/3 przed największym posiłkiem. Dawka początkowa była równa dawce BI przyjmowanej przed randomizacją. Dawki insuliny dostosowywano cotygodniowo, pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpił epizod hipoglikemii w ciągu 3 dni. Dawka poranna dostosowywana była na podstawie SMPG przed największym posiłkiem, dawka przed największym	Kryteria włączenia, m.in.: - dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną T2DM na >1 rok przed skryningiem; - HbA1c 7,5-10,0% (58,5-85,8 mmol/mol) mimo leczenia BI w stabilnej dawce (±20%; 20-50 U) w skojarzeniu z OAD (MET ± inhibitor SGLT2) przez ≥3 mies. przed skryningiem; Kryteria wykluczenia, m.in.: - cukrzyca innego typu niż T2DM; - BMI <20 lub ≥40 kg/m²; - przyjmowanie leków hipoglikemizujących innych niż BI, MET i/lub inhibitory SGLT2 przez 3 mies. poprzedzające skryning; - przyjmowanie leków powodujących utratę masy ciała w okresie 12 tyg. przed skryningiem; - FPG >200 mg/dl (>11,1 mmol/l) w dniu skryningu; - kobiety w wieku rozrodczym, które nie przyjmują środków antykoncepcyjnych, kobiety w ciąży, kobiety w okresie karmienia piersią	Pierwszorzędowe: - zmiana HbA1c w 26 tyg.; - zmiana masy ciała w 26 tyg.; Pozostałe (kluczowe): - odsetki pacjentów osiągających cele HbA1c (≤7% / ≤6,5%) – w ujęciu prostym i złożonym (bez przyrostu masy i/lub hipoglikemii); - zmiany dawki insuliny; - zmiana FPG; - zmiana jakości życia; - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		posiłkiem na podstawie SMPG przed śniadaniem. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub inhibitorami SGLT2). Utracone obserwacje: <6%		
iGlarLixi ± OAD vs BI + bolus ± OAD				
RCT IDEAL (NCT04945070, Novodvorsky 2026) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane otwarte badanie IV fazy, z grupą kontrolną (RCT) Liczba ośrodków: 5 (Czechy) Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: nie, otwarte Typ hipotezy: brak jasno określonej Liczba ramion: 2 Mediana obserwacji: 24 tyg.	Grupa interwencji: - iGlarLixi ± OAD (n=291) QD, nie wcześniej niż godzinę (najlepiej 30-45 min) przed śniadaniem. Dawka początkowa iGlarLixi obliczona na podstawie całkowitej przyjmowanej dawki dobowej BI (w przypadku analogów insuliny) lub 50% poprzedniej całkowitej dawki dobowej insuliny (w przypadku insuliny ludzkiej). Dawkę iGlarLixi zwiększano do uzyskania samodzielnie mierzonego FPG ≤6 mmol/l lub osiągnięcia dawki maks. wynoszącej 60 U iGlar 100 U/ml i 20 µg Lixi. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub inhibitorami SGLT2). Grupa kontrolna: - BI + bolus ± OAD (n=45) Pacjenci mogli regularnie samodzielnie dostosowywać dawkę insuliny przez cały okres badania. Dostosowania dawki insuliny przez badaczy dokonywane wyłącznie podczas wizyt w ośrodku, zgodnie z praktyką kliniczną ośrodka. W trakcie 24-tyg. okresu leczenia nie dopuszczano zmian dawkowania metforminy ± inhibitorów SGLT2. Utracone obserwacje: <2%	Kryteria włączenia, m.in.: - wiek 18-80 lat; - pacjenci z T2DM leczeni schematem wielokrotnych wstrzyknięć ≥3 miesięcy przez wizyta przesiewową; - leczenie MET (z wyjątkiem pacjentów nietolerujących MET) ± inhibitorem SGLT2 w stabilnych dawkach ≥3 miesięcy przed wizytą przesiewową; - całkowita dawka dobową insuliny ≤ 0,8 j./kg m.c.; - stężenie peptydu C na czczo powyżej GGN; - HbA1c ≤75 mmol/mol (9%) lub, w przypadku nieprzestrzegania schematu BI + bolus 76-86 mmol/mol (9,1-10%), oznaczone przez lokalne laboratorium; Kryteria wykluczenia, m.in.: - inny typ cukrzycy niż T2DM; - istotne choroby współistniejące (sercowo-naczyniowe, ciężka niewydolność serca, choroby wątroby i nerek, nowotwory); - zaawansowane powikłania cukrzycy (np. retinopatia wymagająca leczenia); - zaburzenia żołądkowo-jelitowe i przeciwwskazania do GLP-1RA (np. gastropareza, zapalenie trzustki, rak rdzeniasty tarczycy); - niedawne lub planowane leczenie GKS oraz innymi lekami hipoglikemizującymi poza protokołem; - szczególne stany kliniczne (ciąża/laktacja, niedokrwistość); - brak możliwości przestrzegania procedur badania;	Pierwszorzędowe: - zmiana HbA1c po 24 tyg.; Pozostałe (kluczowe): - parametry kontroli glikemii z CGM (TIR/TAR/TBR oraz poziomy hipo-/hiperglikemii), średni poziom glukozy i jej zmienność; - zmiany FPG i PPG; - zmiany parametrów antropometrycznych (masa ciała, BMI, obwód talii, skład ciała); - profil bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL wnioskodawcy, Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa dla preparatu złożonego iGlarLixi w leczeniu T2DM, wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library z datą odcięcia: 12 marca 2026 r. Przeszukano również strony towarzystw naukowych / doniesienia konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz bibliografię odnalezionych doniesień pierwotnych/wtórnych. W wyniku odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych analizy, wnioskodawca uzupełnił przegląd systematyczny o najnowsze publikacje dot. wnioskowanego wskazania i technologii medycznej.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy RCTs za pomocą narzędzia Cochrane Risk of Bias-2 (RoB-2). Zgodnie z oceną wnioskodawcy wg Cochrane RoB-2, wszystkie analizowane RCTs oceniono jako obarczone pewnymi zastrzeżeniami¹ (ang. some concerns), w szczególności RCT Soli-Mix, gdzie zastrzeżenia dotyczyły trzech domen.

Ocenę wiarygodności badań efektywności praktycznej przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (RWD: SoliComplex i SoliSimplify) oraz skali NICE (jednoramienne badanie Soli De-escalation). Zgodnie z jej wynikami, badania uwzględnione w analizie wnioskodawcy charakteryzowały się bardzo wysoką (RWD: SoliComplex i SoliSimplify) lub dobrą jakością metodologiczną (Soli De-escalation).

Opracowania wtórne zostały ocenione zgodnie z narzędziem AMSTAR-2, głównie jako krytycznie niskiej jakości, z wyjątkiem opracowania Wang 2026, które uzyskało ocenę niską.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

- krótki okres obserwacji: badania prowadzono przez 24-30 tyg., co ogranicza możliwość oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii (okres ten jest jednak uznawany za wystarczający do oceny zmian HbA1c);
- otwarty charakter badań: wszystkie RCTs były prowadzone bez zaślepienia, co potencjalnie zwiększa ryzyko błędu systematycznego (znaczenie tego ograniczenia jest częściowo zredukowane przez wykorzystanie obiektywnego pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiana HbA1c);
- wykorzystanie zastępczego (surogat) punktu końcowego: ocena skuteczności opierała się głównie na zmianie HbA1c, który jest punktem surogatowym, chociaż parametr ten jest powszechnie akceptowany i rekomendowany przez EMA, nie stanowi bezpośredniej miary klinicznych następstw choroby;
- ograniczenie dawki insuliny glargine (iGlar) w badaniach LixiLan: maksymalna dawka iGlar została ograniczona do 60 U, co może wpływać na zewnętrzną wiarygodność wyników względem praktyki klinicznej (dostępne analizy wskazują jednak, że ograniczenie to prawdopodobnie nie wpłynęło na obserwowane efekty).

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- ograniczony zakres komparatorów: w badaniach porównywano iGlarLixi z pojedynczymi reprezentantami poszczególnych klas terapeutycznych (np. iGlar 100 U, BIAsp), a nie ze wszystkimi preparatami stosowanymi w praktyce klinicznej (wnioskowanie na poziomie całych klas terapeutycznych opiera się na założeniu podobnej skuteczności preparatów w obrębie danej klasy);
- dane dot. porównania z iDegAsp pochodzące z populacji chińskiej: porównanie iGlarLixi vs iDegAsp oparto na badaniu przeprowadzonym w populacji azjatyckiej, co może ograniczać możliwość bezpośredniego przeniesienia wyników na populację europejską i polską;

¹ Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego, badanie nie jest ocenione ani jako niskiego ryzyka błędu, ani jako wysokiego ryzyka błędu.

- wykorzystanie analizy post-hoc dla porównania z BI + bolus: porównanie iGlarLixi z intensywną insulinoterapią (BI + bolus) oparto na analizie post-hoc dwóch badań, a nie na bezpośrednim randomizowanym badaniu porównawczym (pomimo zastosowania dopasowania metodą propensity score pozostaje ryzyko resztkowego wpływu czynników zakłócających)

Komentarz analityków Agencji

Przygotowana na podstawie analizy klinicznej wnioskodawcy synteza wyników opiera się na danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz opracowań wtórnych, co pozwala na szeroką ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii iGlarLixi.

Warto zauważyć, że większość badań stanowiących podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa iGlarLixi przeprowadzono u pacjentów z niewyrównaną T2DM, wymagających intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych, co ogranicza możliwość bezpośredniego przeniesienia wyników na część populacji objętej wnioskowanym rozszerzeniem refundacji, w szczególności pacjentów leczonych jednym lekiem hipoglikemizującym oraz z HbA1c od 7 do <7,5%.

Należy zwrócić uwagę, że w dokumentacji wnioskodawcy populacja docelowa opisywana jest z różnym stopniem szczegółowości. W zależności od części opracowania stosowane są określenia odnoszące się do ogólnej populacji pacjentów z T2DM, pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM lub populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. W związku z powyższym zasadne wydaje się jednoznaczne doprecyzowanie populacji docelowej podlegającej ocenie.

Trzeba też podkreślić, że wysokiej wiarygodności dowody pochodzą z RCT względem insuliny glargine (m.in. LixiLan-L i LixiLan-O), dla których wykazano przewagę iGlarLixi przede wszystkim w zakresie redukcji HbA1c oraz korzystnego wpływu na masę ciała. W przypadku części pozostałych komparatorów siła dowodów jest mniejsza. Porównanie z intensywną insulinoterapią (BI + bolus) nie opiera się na bezpośrednim badaniu randomizowanym, ale na analizie post-hoc wykorzystującej dopasowanie populacji (PSM) pomiędzy dwoma odrębnymi badaniami, co zwiększa ryzyko wpływu niekontrolowanych czynników zakłócających i ogranicza pewność uzyskanych wyników. Ponadto dowody dotyczące porównania z iDegAsp pochodzą z badań przeprowadzonych wyłącznie w populacji chińskiej, różniącej się od populacji europejskiej pod względem charakterystyki klinicznej, w tym wartości BMI, co może ograniczać możliwość bezpośredniego przeniesienia wyników na warunki polskiej praktyki klinicznej.

Analiza obejmuje wybranych przedstawicieli poszczególnych klas terapeutycznych, przy założeniu porównywalności efektów klinicznych w obrębie danej klasy. Brak bezpośrednich porównań z wszystkimi potencjalnie stosowanymi technologiami alternatywnymi ogranicza możliwość pełnej oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii. Dodatkowo większość badań charakteryzowała się krótkim okresem obserwacji (24-30 tyg.), co może być wystarczające do oceny wpływu leczenia na stężenie HbA1c, jednak nie pozwala na wiarygodną ocenę długoterminowej skuteczności, trwałości efektu terapeutycznego czy bezpieczeństwa leczenia. Ograniczeniem wszystkich kluczowych badań był również otwarty charakter interwencji, który może zwiększać ryzyko błędu systematycznego, chociaż jego wpływ jest częściowo ograniczony przez wykorzystanie obiektywnych punktów końcowych.

Trzeba podkreślić, że ocena skuteczności została oparta głównie na punktach końcowych zastępczych, przede wszystkim zmianie wartości HbA1c, a nie na twardych punktach klinicznych związanych z występowaniem powikłań cukrzycy, hospitalizacji czy śmiertelności.

W odniesieniu do dowodów wtórnych należy zauważyć, że jakość większości uwzględnionych przeglądów/metaanaliz została oceniona jako niska lub krytycznie niska, co zmniejsza pewność wynikających z nich wniosków, mimo że kierunek uzyskiwanych efektów pozostawał zasadniczo spójny z wynikami badań pierwotnych.

Mając na uwadze powyższe, interpretacja wyników analizy klinicznej powinna uwzględniać wskazane ograniczenia metodologiczne i kliniczne.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu złożonego iGlarLixi (insulina glargine + liksysenatyd; Suliqua) wraz z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) względem analizowanych komparatorów: długodziałających analogów insuliny (LAA; tj. insulina glargine – iGlar) + OAD, mieszanek insulinowych (MIX, tj. BIAsp 30 [biphasic insulin aspart 30]) + OAD, schematu insulina degludec + insulina aspart (iDegAsp) + OAD oraz schematu bazowo-bolusowego (z insuliny bazalnej [BI] + insuliny posiłkowej [bolus]) ± OAD.

Szczegółowe informacje – AKL wnioskodawcy, rozdz. 5 (wyniki z badań pierwotnych) oraz rozdz. 7 (wyniki z opracowań wtórnych). Dodatkowe wyniki z podziałem na podgrupy znajdują się w Aneksie A, a szczegółowa charakterystyka badań – Aneks D.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: intensyfikacja leczenia

4.2.1.1. iGlarLixi vs iGlar (LAA)

RCT LixiLan-L i LixiLan-O oraz metaanaliza wyników

Badania **LixiLan-L** oraz **LixiLan-O** były wieloośrodkowymi, randomizowanymi, otwartymi badaniami klinicznymi III fazy z równoległymi grupami terapeutycznymi, zaprojektowanymi w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stałej kombinacji **insuliny glargine i liksysenatydu (iGlarLixi) + OAD w porównaniu z insuliną glargine (iGlar) + OAD**.

W RCT LixiLan-L przyjęto hipotezę wyższości (*superiority*) iGlarLixi (n=367) względem iGlar (n=369) w odniesieniu do zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) po 30 tyg. leczenia, natomiast w RCT LixiLan-O zastosowano podejście z dwiema hipotezami, obejmującymi wykazanie przewagi iGlarLixi (n=469) nad liksysenatydem (Lixi; nieuwzględniane w niniejszej AWA) oraz nie gorszej skuteczności względem iGlar (n=467; *non-inferiority*), przy czym dopiero po spełnieniu tych warunków możliwe było hierarchiczne testowanie kolejnych punktów końcowych i ewentualnej przewagi nad iGlar.

W obu badaniach zastosowano fazę wstępną (*run-in*; 6 tyg. w RCT LixiLan-L i 4 tyg. w RCT LixiLan-O), której celem było ujednolicenie terapii i optymalizacja leczenia wyjściowego (odstawienie innych leków doustnych [OAD] poza metforminą [MET], miareczkowanie iGlar lub optymalizacja terapii doustnej). Po zakończeniu fazy wstępnej pacjentów spełniających kryteria włączenia randomizowano do terapii iGlarLixi lub do grupy kontrolnej otrzymującej iGlar, przy czym w RCT LixiLan-O dodatkowo występowało trzecie ramię z monoterapią Lixi, nieuwzględniane w niniejszym porównaniu. Interwencja w obu badaniach polegała na podawaniu iGlarLixi raz dziennie, przed śniadaniem, przy zastosowaniu preparatu o stałej proporcji insuliny glargine i liksysenatydu, z dawką dostosowywaną stopniowo w oparciu o wartości glikemii na czczo, do max. 60 jednostek insuliny na dobę (co odpowiadało 20 µg Lixi). W grupie kontrolnej stosowano insulinę glargine (iGlar) również raz dziennie, przy analogicznym schemacie miareczkowania.

RCT LixiLan-L obejmowało dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM pomimo leczenia insuliną bazalną (BI) ± OAD, natomiast RCT LixiLan-O obejmowało chorych nieleczonych wcześniej insuliną, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii podczas terapii MET stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi. W obu badaniach populacje były względnie jednorodne względem kryteriów włączenia.

W ramach RCT LixiLan-L, mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat (podobnie średnia) i w większości były to osoby pochodzenia kaukaskiego (92%) z nadwagą lub otyłością (średnia BMI ok. 31 kg/m²). Ponad połowę badanych stanowiły kobiety (55% w grupie interwencji iGlarLixi). Średni czas trwania cukrzycy wynosił ok. 12 lat, natomiast średni czas wcześniejszego leczenia insuliną bazalną wynosił ok. 3 lata. W grupie iGlarLixi, ok. 43% pacjentów było wcześniej leczonych MET w skojarzeniu z innym OAD (odstawionym na początku fazy run-in), a 46% otrzymywało wyłącznie MET. Analogiczne proporcje obserwowano w grupie kontrolnej iGlar, odpowiednio 38% i 52%. Wyjściowe stężenie HbA1c (dla 1 tyg. przed randomizacją) wynosiło średnio 8,1% (65 mmol/mol) w obu grupach, co podkreśla niewystarczającą kontrolę glikemii u badanej populacji, mimo wcześniejszego leczenia. Podobną sytuację obserwuje się w przypadku glikemii na czczo (FPG), gdzie wartości wyjściowe wynosiły odpowiednio 7,3 mmol/l (132 mg/dl) dla iGlarLixi oraz 7,4 mmol/l (132 mg/dl) dla iGlar.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji zmodyfikowanej ITT (mITT), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów z co najmniej jednym pomiarem HbA1c po randomizacji, a analizę bezpieczeństwa

w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku. Czas obserwacji dla obu badań wynosił 30 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) po 30 tyg. leczenia względem wartości wyjściowej, natomiast punkty drugorzędowe obejmowały m.in. odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c, zmiany glikemii na czczo i poposiłkowej, zmianę masy ciała, dawkę insuliny, częstość epizodów hipoglikemii oraz profil bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych dla analizowanego porównania.

W związku z tym, że zidentyfikowano dwa RCT odpowiadające na to samo pytanie kliniczne wnioskodawca przeprowadził **kumulację wyników (metaanalizę)**.

Analiza skuteczności klinicznej

Wyniki RCT LixiLan-L i RCT LixiLan-O wskazują, że zastosowanie **iGlarLixi wiąże się z istotną statystycznie poprawą kontroli glikemii w porównaniu do iGlar**, co znajduje odzwierciedlenie w redukcji HbA1c (pierwszorzędowy punkt końcowy, po 30 tyg. leczenia) na poziomie około 0,3-0,5 punktu procentowego (p.p.; zmiana istotna klinicznie² w RCT LixiLan-L), a wynik metaanalizy również potwierdza istotność statystyczną tego efektu (MD = -0,40 [95%CI: -0,60; -0,20]). Jednak obserwowana wysoka heterogeniczność ($I^2=87\%$) ogranicza pewność wnioskowania i sugeruje istotne różnice pomiędzy badaniami, prawdopodobnie wynikające z nieco odmiennych charakterystyk populacji, co wymaga ostrożności przy uogólnianiu wyników.

Analiza odsetka pacjentów osiągających cel HbA1c <7% wskazywała na wyższe wartości w grupie iGlarLixi w obu badaniach, jednak wynik metaanalizy był nieistotny statystycznie (RR = 1,51 [95%CI: 0,997; 2,274]), przy jednocześnie wysokiej heterogeniczności pomiędzy badaniami ($I^2=93,24\%$).

W analizie podgrupy pacjentów z BMI <30 kg/m² również obserwowano większą redukcję HbA1c w grupie iGlarLixi w porównaniu do iGlar, zarówno w poszczególnych badaniach, jak i w metaanalizie (MD = -0,49 [95%CI: -0,63; -0,36]), przy braku istotnej heterogeniczności ($I^2=50,87\%$). Może to wzmacniać wiarygodność efektu w tej populacji i sugerować jego względną niezależność od wyjściowej masy ciała.

W odniesieniu do zmiany masy ciała obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję w grupie iGlarLixi w porównaniu do iGlar, wynoszącą ok. -1,4 kg, co też zostało potwierdzone w metaanalizie (MD = -1,40 [95%CI: -1,73; -1,07]) bez istotnej heterogeniczności ($I^2=0\%$; wysoka spójność i wiarygodność efektu). Jednak zmiana ta nie osiągnęła wcześniej przyjętego progu minimalnej istotności klinicznej wynoszącego 5% masy wyjściowej pacjenta³ (uzyskana różnica to ok. 1,6% czyli poniżej ww. progu).

W zakresie zmiany dawki insuliny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w analizowanych badaniach, podobnie wynik metaanalizy był nieistotny (MD = -0,39 [95%CI: -1,64; 0,87]), przy jednoczesnym braku heterogeniczności ($I^2=0\%$; brak dodatkowej korzyści związanej z redukcją intensywności insulinoterapii).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.1.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla iGlarLixi vs iGlar, w RCTs LixiLan-L/-O

Punkt końcowy	Badanie	iGlarLixi + OAD		iGlar + OAD		Wynik porównania	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]	p
zmiana HbA1c [%]	LixiLan-L	366	-1,1 (0,06)	365	-0,6 (0,06)	-0,5 [-0,6; -0,4]	<0,0001
	LixiLan-O	468	-1,63 (0,04)	466	-1,34 (0,04)	-0,3 [-0,4; -0,2]	<0,0001
	metaanaliza					MD = -0,40 [-0,60; -0,20] Test dla heterogeniczności: $I^2=86,98\%$; p = 0,0056	
zmiana masy ciała [kg]	LixiLan-L	366	-0,7 (0,2)	365	0,7 (0,2)	-1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001
	LixiLan-O	468	-0,3 (0,2)	466	1,1 (0,2)	-1,4 [-1,9; -0,9]	<0,0001
	metaanaliza					MD = -1,40 [-1,73; -1,07] Test dla heterogeniczności: $I^2=0\%$; p=1,000	
zmiana dawki insuliny [U]	LixiLan-L	366	10,6 (0,6)	365	10,9 (0,6)	-0,3 [-1,8; 1,3]	0,736
	LixiLan-O	468	39,8 (14,9) ^b	466	40,3 (14,9) ^b	-0,5 [-2,41; 1,41] ^a	bd

² W analizie wnioskodawcy jako minimalną wartość istotną klinicznie u pacjentów z T2DM przyjęto zmianę wartości HbA1c o 0,5%. W ślad za publikacją: Dankers M, Nelissen-Vrancken MHJMG, Hart BH, Lambooi AC, Dijk L van, Mantel-Teeuwisse AK. 2021. Alignment between outcomes and minimal clinically important differences in the Dutch type 2 diabetes mellitus guideline and healthcare professionals' preferences. Pharmacol Res Perspect 9(3):e00750.

³ W analizie wnioskodawcy jako minimalną wartość istotną klinicznie u pacjentów z T2DM przyjęto zmianę o 5% względem wartości początkowej masy ciała. W ślad za ww. publikacją Dankers 2021 oraz Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. Curr Obes Rep. 2017 Jun;6(2):187-194.

Punkt końcowy	Badanie	iGlarLixi + OAD		iGlar + OAD		Wynik porównania	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]	p
	metaanaliza					MD = -0,39 [-1,64; 0,87] ^a	
						Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,877 ^a	
osiągnięcie celu HbA1c < 7%	LixiLan-L	366	n (%)	365	n (%)	RR [95% CI] ^a	<0,0001
			201 (55)		108 (30)	1,86 [1,54; 2,23]	
	LixiLan-O	468	n (%)	466	n (%)	RR [95% CI] ^a	<0,0001
			345 (74)		277 (59)	1,24 [1,13; 1,36]	
	metaanaliza					RR = 1,51 [0,997; 2,274] ^c	
						Test dla heterogeniczności: I ² =93,24%; p<0,0001	
Analiza w podgrupach szczególnego zainteresowania: BMI < 30 kg/m ²							
zmiana HbA1c [%]	LixiLan-L	155	-1,1 (0,9)	156	-0,5 (0,9)	-0,60 (0,1) ^b	<0,0001
	LixiLan-O	173	-1,6 (0,9)	178	-1,2 (0,9)	-0,40 [-0,59; -0,21] ^a	0,002
	metaanaliza					MD = -0,49 [-0,63; -0,36]	
						Test dla heterogeniczności: I ² =50,87%; p=0,1537	

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione (wybldowane). Kolorem niebieskim oznaczono wyniki metaanalizy włączonych badań, przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Wyniki dla 30 tyg. obserwacji.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) raportowane jako MD (SD); c) OR = 2,31 [1,88; 2,83]

BMI, indeks masy ciała; CI, przedział ufności; HbA1c, stężenie hemoglobiny glikowanej; I², procent zmienności wyników między badaniami wynikający z rzeczywistych różnic (heterogeniczności), im wyższy, tym mniejsza spójność wyników; iGlar, insulina glargine; iGlarLixi, wnioskowana technologia – insulina glargine i liksysenatyd; LSM, średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD, różnica skorygowanych średnich między grupami; MD, średnia różnica; OAD, doustne leki przeciwcukrzycowe; RR, ryzyko względne; SD, odchylenie standardowe; SE, błąd standardowy (ang. standard error)

Analiza profilu bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami metaanalizy RCT LixiLan-L i RCT LixiLan-O, ogólny profil bezpieczeństwa wskazywał na **istotnie statystycznie wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) w grupie iGlarLixi vs iGlar (RR=1,10 [95%CI: 1,01; 1,21])**, co mogło być związane z **częstszym występowaniem TEAEs ze strony przewodu pokarmowego**, takich jak nudności, wymioty czy biegunka, jednak zdarzenia te miały zazwyczaj łagodny charakter i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Profil bezpieczeństwa był determinowany głównie przez zdarzenia niepożądane typowe dla komponentu GLP-1 – liksysenatytu.

Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ciężkich TEAEs, TEAEs zakończonych zgonem ani TEAEs prowadzących do zakończenia terapii.

Terapia iGlarLixi **nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii** w porównaniu z iGlar, gdyż odsetki pacjentów z epizodami hipoglikemii oraz częstość ww. zdarzeń były zbliżone pomiędzy grupami w obu badaniach. Występowanie ciężkiej hipoglikemii było rzadkie (≤1%).

Tabela 8. Zestawienie punktów końcowych dot. profilu bezpieczeństwa dla iGlarLixi vs iGlar, w RCTs LixiLan-L/-O

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	Badanie	iGlarLixi + OAD		iGlar + OAD		Wynik porównania
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] ^a
zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem	LixiLan-L	365	195 (53)	365	191 (52)	1,02 [0,89; 1,17]
	LixiLan-O	469	267 (57)	467	227 (49)	1,17 [1,04; 1,32]
	metaanaliza					RR = 1,10 [1,01; 1,21] Test dla heterogeniczności: I ² =53,52%; p=0,1424
ciężkie TEAEs	LixiLan-L	365	20 (5)	365	18 (5)	1,11 [0,60; 2,07]
	LixiLan-O	469	18 (4)	467	19 (4)	0,94 [0,50; 1,77]
	metaanaliza					RR = 1,03 [0,66; 1,60] Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,717
TEAEs prowadzące do zgonu	LixiLan-L	365	1 ^b (<1)	365	2 ^b (1)	0,50 [0,05; 5,49]
	LixiLan-O	469	2 ^c (<1)	467	3 ^c (1)	0,66 [0,11; 3,95]
	metaanaliza					RR = 0,60 [0,14; 2,51] Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,8525
	LixiLan-L	365	10 (3)		3 (1)	3,33 [0,92; 12,01]

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	Badanie	iGlarLixi + OAD		iGlar + OAD		Wynik porównania
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] ^a
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	LixiLan-O	469	12 (3)		9 (2)	1,33 [0,56; 3,12]
	metaanaliza					RR = 1,76 [0,87; 3,59]
						Test dla heterogeniczności: I ² =27,07%; p=0,2416
Szczegółowe zdarzenia niepożądane (AEs) raportowane w badaniu ^d						
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	LixiLan-L	365	98 (27)	365	112 (31)	0,88 [0,70; 1,10]
zaburzenia układu nerwowego	LixiLan-L	365	39 (11)	365	19 (5)	2,05 [1,21; 3,48]
zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	LixiLan-L	365	62 (17)	365	29 (8)	2,14 [1,41; 3,24]
	LixiLan-O	469	102 (22)	467	59 (13)	1,72 [1,28; 2,31]
	metaanaliza					RR = 1,85 [1,46; 2,35]
						Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,4047
nudności	LixiLan-L	365	38 (10)	365	2 (1)	19,00 [4,62; 78,17]
	LixiLan-O	469	45 (10)	467	17 (4)	2,64 [1,53; 4,54]
	metaanaliza					RR = 6,41 [0,82; 50,20]
						Test dla heterogeniczności: I ² =84,68%; p=0,0063
zaprzeszczenie leczenia z powodu nudności	LixiLan-L	365	4 (1)	365	0 (0)	9,00 [0,49; 166,56]
	LixiLan-O	469	2 (<1)	467	0 (0)	4,98 [0,24; 103,42]
	metaanaliza					RR = 6,77 [0,83; 55,47]
						Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,7816
wymioty	LixiLan-L	365	13 (4)	365	2 (1)	6,50 [1,48; 28,60]
	LixiLan-O	469	15 (3)	467	7 (2)	2,13 [0,88; 5,19]
	metaanaliza					RR = 2,86 [1,34; 6,13]
						Test dla heterogeniczności: I ² =37,41%; p=0,2062
zaprzeszczenie leczenia z powodu wymiotów	LixiLan-L	365	0 (0)	365	0 (0)	-
	LixiLan-O	469	2 (<1)	467	0 (0)	4,98 [0,24; 103,42]
	metaanaliza	Brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy				
biegunka	LixiLan-L	365	16 (4)	365	10 (3)	1,60 [0,74; 3,48]
	LixiLan-O	469	42 (9)	467	20 (4)	2,09 [1,25; 3,51]
	metaanaliza					RR = 1,93 [1,25; 2,96]
						Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,5739
zaprzeszczenie leczenia z powodu biegunki	LixiLan-L	365	0 (0)	365	0 (0)	-
	LixiLan-O	469	1 (<1)	467	0 (0)	2,99 [0,12; 73,14]
	metaanaliza	Brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy				
Ryzyko hipoglikemii						
objawowa udokumentowana hipoglikemia (SMPG ≤3,9 mmol/l)	LixiLan-L	365	146 (40)	365	155 (42)	0,94 [0,79; 1,12]
	LixiLan-O	469	120 (26)	467	110 (24)	1,09 [0,87; 1,36]
	metaanaliza					RR = 0,99 [0,87; 1,14]
						Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,321
objawowa udokumentowana hipoglikemia (SMPG ≤3,3 mmol/l)	LixiLan-L	365	89 (24)	365	83 (23)	1,07 [0,83; 1,39]
	LixiLan-O	469	66 (14)	467	50 (24)	1,31 [0,93; 1,85]
	metaanaliza					RR = 1,16 [0,94; 1,42]
						Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,355
ciężka objawowa hipoglikemia	LixiLan-L	365	4 (1)	365	1 (<1)	4,00 [0,45; 35,62]
	LixiLan-O	469	0 (0)	467	1 (<1)	0,33 [0,01; 8,13]

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	Badanie	iGlarLixi + OAD		iGlar + OAD		Wynik porównania
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] ^a
	metaanaliza					RR = 1,81 [0,30; 11,01]
						Test dla heterogeniczności: I ² =36,94%; p=208
Analiza w podgrupach szczególnego zainteresowania: BMI < 30 kg/m ²						
hipoglikemia ogółem	LixiLan-L	155	74 (48)	156	78 (50)	0,95 [0,76; 1,20]
	LixiLan-O	174	55 (32)	179	52 (29)	1,09 [0,79; 1,49]
	metaanaliza					RR = 1,00 [0,83; 1,20]
						Test dla heterogeniczności: I ² =0%; p=0,511

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione (wyboldowane). Kolorem niebieskim oznaczono wyniki metaanalizy włączonych badań, przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Wyniki dla 30 tyg. obserwacji.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) Pacjent w ramieniu iGlarLixi zmarł z powodu zapalenia płuc, a pacjenci w ramieniu iGlar z powodu raka pęcherzyka żółciowego (1 pacjent) i niewydolności krążeniowo-oddechowej (1 pacjent); c) Łącznie podczas badania zmarło 7 pacjentów: 2 pacjentów w grupie iGlarLixi, 4 pacjentów w grupie iGlar i 1 pacjent w grupie Lixi (ramię niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy). Żadne ze zdarzeń nie zostały uznane za powiązane z badanymi lekami. 6 z 7 pacjentów zmarło z powodu TEAEs: 2 pacjentów (0,4%) w grupie iGlarLixi, 3 pacjentów (0,6%) w grupie iGlar i 1 pacjent (0,4%) w grupie Lixi; 1 pacjent w grupie iGlarLixi i 1 pacjent w grupie iGlar zmarli po leczeniu z powodu powikłań; d) W badaniu LixiLan-L raportowano szczegółowe AEs występujące u ≥5% pacjentów; w badaniu LixiLan-O – szczegółowe AEs żołądkowo-jelitowe.

AEs, zdarzenia niepożądane; BMI, indeks masy ciała; CI, przedział ufności; I², procent zmienności wyników między badaniami wynikający z rzeczywistych różnic (heterogeniczności), im wyższy, tym mniejsza spójność wyników; iGlar, insulina glargine; iGlarLixi, wnioskowana technologia – insulina glargine i liksysenatyd; OAD, doustne leki przeciwcukrzycowe; RR, ryzyko względne; SMPG, samodzielny pomiar stężenia glukozy we krwi wykonywany przez pacjenta, najczęściej przy użyciu glukometru; TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

4.2.1.2. iGlarLixi vs iDegAsp

RCT Soli-D

Badanie **Soli-D** było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym i aktywnie kontrolowanym badaniem III fazy **proszanym w Chinach**, celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa **iGlarLixi + OAD vs mieszanka insuliny degludec i insuliny aspart (iDegAsp) + OAD** u dorosłych z niewyrównaną T2DM, nieleczonych wcześniej insuliną. Badanie zaprojektowano w celu wykazania początkowo nie gorszej skuteczności (*non-inferiority*) iGlarLixi vs iDegAsp, a następnie – w ramach hierarchicznego testowania hipotez – przewagi (*superiority*) iGlarLixi.

Łącznie zrandomizowano 582 pacjentów, tj. 291 osób do grupy interwencji iGlarLixi oraz 291 do grupy kontrolnej iDegAsp. Średnia wieku badanych oscylowała w granicach 56-58 lat (ponad połowa badanych to pacjenci w grupie wiekowej 50-65 lat; ok. 55% w grupie iGlarLixi vs 53% w grupie iDegAsp). Rozkład płci w analizowanych grupach był porównywalny. Około 76-78% uczestników RCT Soli-D miało BMI <28 kg/m² (tj. nie spełniało chińskich kryteriów otyłości [BMI ≥ 28]), co wskazuje, że **badanie przeprowadzono w relatywnie szczupłej populacji chorych na T2DM (średnia BMI: ok. 26 kg/m²) w porównaniu z populacjami europejskimi**. Populacja badania charakteryzowała się umiarkowanie podwyższonym wyjściowym stężeniem HbA1c (średnio ok. 8,5%), co odpowiada pacjentom wymagającym intensyfikacji leczenia T2DM. Około 61% pacjentów stosowało przed randomizacją więcej niż jeden lek przeciwcukrzycowy, natomiast średni czas trwania T2DM wynosił ok. 9 lat.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT/mITT obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę badanego leku. Okres badania obejmował 2-tygodniowy skryning, 24 tyg. leczenia i 3-dniową obserwację po zakończeniu terapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana HbA1c od wartości wyjściowej do 24. tyg. (*non-inferiority*). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę HbA1c (*superiority*), zmianę masy ciała oraz odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7% (w tym złożone cele uwzględniające brak przyrostu masy ciała i/lub hipoglikemii), zapotrzebowania na insulinę oraz profil bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych dla analizowanego porównania.

Analiza skuteczności klinicznej

Zgodnie z wynikami RCT Soli-D, po 24 tyg. leczenia średnia redukcja HbA1c wyniosła odpowiednio -1,88% w grupie iGlarLixi oraz -1,68% w grupie iDegAsp. **Wykazano zarówno nie gorszą skuteczność, jak i istotną statystycznie przewagę iGlarLixi względem analizowanego komparatora pod względem kontroli glikemii** (różnica nieistotna klinicznie; LSMD=-0,20 p.p.; 95%CI: -0,33; -0,07; p<0,001 dla hipotezy *non-inferiority* oraz

LSMD=-0,20 p.p.; 97,5%CI: -0,35; -0,05; p=0,003 dla hipotezy *superiority*). **Efekt leczenia był spójny niezależnie od wyjściowego poziomu HbA1c oraz stabilny niezależnie od wyboru poziomu ufnosci (95% vs 97,5%CI).** Ponadto, **odsetek pacjentów osiągających docelowe HbA1c <7% był wyższy w grupie iGlarLixi niż w grupie iDegAsp (73% vs 60%; RR=1,21 [95%CI: 1,08; 1,36]).**

W zakresie zmiany masy ciała, leczenie iGlarLixi wiązało się z jej redukcją o 0,3 kg, podczas gdy w grupie iDegAsp odnotowano jej wzrost o blisko 1,2 kg. Różnica między grupami wyniosła -1,49 kg (97,5%CI: -2,32; -0,66; p<0,001), wskazując na istotną statystycznie przewagę iGlarLixi. Jednak zmiana ta nie osiągnęła wcześniej przyjętego progu minimalnej istotności klinicznej wynoszącego 5% masy wyjściowej pacjenta (uzyskana różnica to ok. 2% czyli poniżej ww. progu).

Pacjenci leczeni iGlarLixi wymagali także **mniejszych dawek insuliny** pod koniec badania. Średnia dobową dawką insuliny w 24. tyg. wynosiła 28,2 U w grupie iGlarLixi oraz 34,1 U w grupie iDegAsp, co **odpowiadało istotnej statystycznie różnicy 6,1 U na korzyść iGlarLixi.**

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.2.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla iGlarLixi vs iDegAsp, w RCT Soli-D

Punkt końcowy	iGlarLixi + OAD		iDegAsp + OAD		Wynik porównania	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]	p
zmiana HbA1c [%]	291	-1,88 (0,05)	291	-1,68 (0,05)	hipoteza non-inferiority	
					-0,20 [-0,33; -0,07]	<0,001
					hipoteza superiority^c	
					-0,20 [97,5%CI ^c : -0,35; -0,05]	p=0,003
zmiana masy ciała [kg]	291	-0,30 (0,29)	291	1,19 (0,25)	-1,49 [97,5%CI ^c : -2,32; -0,66]	<0,001
zmiana dawki insuliny [U]	291	28,2 (bd)	291	34,1 (bd)	-6,10 [-8,42; -3,78]	bd
osiągnięcie celu HbA1c < 7%	291	n (%)	291	n (%)	RR [95% CI] ^a	bd
		211 (73)			1,21 [1,08; 1,36] ^b	

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione (wyboldowane). Wyniki dla 24 tyg. okresu obserwacji.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) wynik autorów badania: OR [97,5% CI] = 1,89 [1,25; 2,85], p<0,001; c) W badaniu Soli-D zastosowanie 97,5%CI dla analiz *superiority* należy interpretować jako bardziej konserwatywne podejście statystyczne, prawdopodobnie związane z hierarchicznym testowaniem kluczowych punktów drugorzędowych i kontrolą błędu I rodzaju.

CI, przedział ufnosci; iDegAsp, mieszanina insuliny degludec i insuliny aspart; iGlar, insulina glargine; iGlarLixi, wnioskowana technologia – insulina glargine i liksysenatyd; LSM, średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD, różnica skorygowanych średnich między grupami; OAD, doustne leki przeciwcukrzycowe; RR, ryzyko względne; SE, błąd standardowy (ang. standard error)

Analiza profilu bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami RCT Soli-D, ogólny profil bezpieczeństwa iGlarLixi wskazywał na **istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem w porównaniu z iDegAsp (RR=1,15 [95%CI: 1,04; 1,28]).** Wynikało to głównie z **częstsze występowania zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (RR=3,40 [95%CI: 2,20; 5,26]), głównie nudności i wymiotów,** które miały na ogół charakter łagodny lub umiarkowany i występowały przede wszystkim w początkowym okresie terapii (szeroki przedział ufnosci może wskazywać na niską precyzję oszacowań, wynikającą prawdopodobnie z niewielkiej liczby zdarzeń).

W analizie bezpieczeństwa wykazano też **statystycznie istotną niższą częstość epizodów hipoglikemii ogółem w grupie iGlarLixi vs iDegAsp (IRR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,98]). Nie odnotowano przypadków ciężkiej hipoglikemii (poziom 3 wg ADA) w żadnej z analizowanych grup.**

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.2.

Tabela 10. Zestawienie punktów końcowych dot. profilu bezpieczeństwa dla iGlarLixi vs iDegAsp, w RCT Soli-D

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	iGlarLixi + OAD		iDegAsp + OAD		Wynik porównania
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] ^a
TEAEs ogółem	290	220 (76)	291	192 (66)	1,15 [1,04; 1,28]
ciężkie TEAEs	290	15 (5)	291	12 (4)	1,25 [0,60; 2,63]
TEAEs prowadzące do zgonu / zgon	290	0 (0)	291	0 (0)	-
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	290	7 ^b (2)	291	1 (<1)	7,02 [0,87; 56,73]
Szczegółowe AEs raportowane w badaniu					
zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	290	78 (27)	291	23 (8)	3,40 [2,20; 5,26]
nudności	290	35 (12)	291	2 (1)	17,56 [4,26; 72,33]

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	iGlarLixi + OAD		iDegAsp + OAD		Wynik porównania	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] ^a	
wymioty	290	15 (5)	291	0 (0)	31,11 [1,87; 517,44]	
biegunka	290	16 (6)	291	7 (2)	2,29 [0,96; 5,49]	
podwyższenie poziomu lipazy ≥3x GGN	290	6 (2)	291	9 (3)	0,67 [0,24; 1,86]	
Ryzyko hipoglikemii						
	N	n (%)	N	n (%)	IRR [95% CI] ^c	RR [95% CI] ^a
hipoglikemia ogółem	290	102 (35)	291	118 (41)	0,71 [0,52; 0,98]	0,87 [0,70; 1,07]
hipoglikemia poziom 1 wg ADA ^d	290	96 (33)	291	115 (40)	0,73 [0,53; 1,00]	0,84 [0,67; 1,04]
hipoglikemia poziom 2 wg ADA ^e	290	20 (7)	291	25 (9)	0,59 [0,30; 1,16]	0,80 [0,46; 1,41]
hipoglikemia poziom 3 wg ADA ^f	290	0 (0)	291	0 (0)	-	-

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione (wyboldowane). Wyniki dla 24 tyg. obserwacji.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

b) Najczęstszymi TEAEs prowadzącymi do trwałego przerwania terapii były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zgłoszone u czterech (1,4%) uczestników w grupie iGlarLixi.

c) IRR (ang. Incidence Rate Ratio) to stosunek częstości występowania zdarzeń w 2 porównywanych grupach. W analizowanych badaniach odnosi się do częstości epizodów hipoglikemii, wyrażonej jako liczba zdarzeń na 100 osobolat obserwacji. Interpretacja: IRR = 1 częstość zdarzeń jest taka sama w obu grupach; IRR < 1 zdarzenie występuje rzadziej w grupie iGlarLixi; IRR > 1 zdarzenie występuje częściej w grupie iGlarLixi. IRR [95% CI] obliczone przez autorów badania z wykorzystaniem modelu dwumianowego ujemnego, skorygowanego o grupę leczenia, straty randomizacji (HbA1c, wcześniejsze OAD) oraz czas obserwacji (uwzględniony jako zmienna offsetowa).

d) Poziom 1 wg ADA – glikemia pomiędzy <70 mg/dl [$<3,9$ mmol/l] i ≥ 54 mg/dl [$\geq 3,0$ mmol/l].

e) Poziom 2 wg ADA – glikemia <54 mg/dl [$<3,0$ mmol/l].

f) Poziom 3 wg ADA – poważny stan chorobowy charakteryzujący się zaburzeniami funkcjonowania psychicznego i/lub fizycznego, który wymaga pomocy innej osoby w celu wyzdrowienia.

ADA, American Diabetes Association; AEs, zdarzenia niepożądane; CI, przedział ufności; iDegAsp, mieszanina insuliny degludec i insuliny aspart; iGlarLixi, wnioskowana technologia – insulina glargine i liksysenatyd; IRR, współczynnik częstości (ang. Incidence Rate Ratio); OAD, doustne leki przeciwcukrzycowe; RR, ryzyko względne; TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

4.2.1.3. iGlarLixi vs MIX

RCT SoliMix

Badanie **SoliMix** było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy IIIb, celem porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii **iGlarLixi + OAD z mieszaną 30% insuliny aspart do 70% zawiesiny protaminowej (MIX BIAsp 30) + OAD**, u dorosłych z niewyrównaną T2DM pomimo stosowania BI czy OAD. Badanie zaprojektowano w celu wykazania nie gorszej skuteczności (*non-inferiority*) iGlarLixi vs BIAsp 30 w odniesieniu do zmiany HbA1c (margines wynosił 0,3 p.p. HbA1c), a następnie – w ramach hierarchicznego testowania hipotez – przewagi (*superiority*) iGlarLixi nad BIAsp w odniesieniu do zmiany masy ciała. Po wykazaniu niegorszości iGlarLixi względem BIAsp 30 w zakresie redukcji HbA1c i przewagi w zakresie zmiany masy ciała, sekwencyjnie testowano dwa kluczowe punkty drugorzędowe dot. osiągnięcia celu HbA1c <7% bez przyrostu masy ciała i bez hipoglikemii. Dopiero po potwierdzeniu istotności obu tych punktów możliwe było formalne testowanie hipotezy o przewadze iGlarLixi względem BIAsp 30 w zakresie redukcji HbA1c po 26 tyg. leczenia.

Do badania SoliMix włączono 887 pacjentów (iGlarLixi, n=443 vs BIAsp 30, n=444) z długo trwającą T2DM (średni czas trwania choroby wynosił 13 lat), o średnim wieku ok. 60 lat (mediana: 61 lat) i średnim BMI 29,9 kg/m² (mediana: 29,1 kg/m²). Kobiety i mężczyźni byli reprezentowani praktycznie równomiernie, a większość uczestników stanowiły osoby rasy białej (ok. 62%). Wyjściowe stężenie HbA1c wynosiło średnio 8,6%, co wskazywało na niewystarczającą kontrolę glikemii pomimo stosowanego leczenia. Wszyscy pacjenci przed randomizacją stosowali BI, a prawie wszyscy otrzymywali MET (99,8%). Dodatkowo ok. 23% chorych przyjmowało jednocześnie inhibitor SGLT2 wraz z MET, co oznacza, że ok. jedna czwarta badanej populacji stosowała przed randomizacją ≥ 1 lek przeciwcukrzycowy (nie licząc BI).

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leczenia. Okres obserwacji to 26 tyg.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana stężenia HbA1c (*non-inferiority*) oraz zmiana masy ciała (*superiority*) od wartości wyjściowej do 26. tyg. Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych należały: odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7% bez przyrostu masy ciała, odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7% bez przyrostu masy ciała i bez hipoglikemii oraz przewaga iGlarLixi względem BIAsp 30 w zakresie redukcji HbA1c oraz jakość życia i profil bezpieczeństwa. Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych dla analizowanego porównania.

Analiza skuteczności klinicznej

Zgodnie z wynikami RCT SoliMix, po 26 tyg. leczenia iGlarLixi vs BIAsp 30, oba pierwszorzędowe punkty końcowe osiągnęły istotne statystycznie wyniki.

W zakresie kontroli glikemii, **potwierdzono zarówno hipotezę *non-inferiority*, jak i wyższą skuteczność iGlarLixi vs BIAsp 30 w redukcji poziomu HbA1c** (LSMD=-0,24 p.p. [95%CI: -0,39; -0,10], zmiana nieistotna klinicznie). Efekt ten był niezależny od wieku pacjentów, czasu trwania cukrzycy, dawki BI, wyjściowego poziomu HbA1c, wskaźnika BMI oraz eGFR i został potwierdzony w analizie warstwowej obejmującej wyłącznie pacjentów europejskich. Dodatkowo **większy odsetek pacjentów leczonych iGlarLixi osiągnął docelowe HbA1c <7%** (42% vs 32%; RR=1,33 [95%CI: 1,12; 1,58]).

Po 26 tyg. obserwacji u pacjentów otrzymujących iGlarLixi **odnotowano średni spadek masy ciała o 0,7 kg**, a w grupie BIAsp 30 obserwowano przyrost masy ciała o 1,15 kg. **Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami wyniosła blisko 2 kg** (LSMD=-1,86 kg [95%CI: -2,28; -1,43] $p<0,001$; zmiana nieistotna klinicznie), co pozwoliło na potwierdzenie przewagi iGlarLixi dla drugiego, pierwszorzędowego punktu końcowego. Leczenie iGlarLixi wymagało także mniejszej intensyfikacji insulinoterapii – średni wzrost dobowej dawki insuliny wyniósł 10,6 U vs 22,9 U w grupie BIAsp 30.

W zakresie jakości życia pacjentów, leczenie iGlarLixi **prowadziło do większej poprawy we wszystkich domenach kwestionariusza TRIM-D⁴** (ogółem: LSMD=5,08 pkt.; 95%CI: 3,69; 6,47), szczególnie w zakresie efektu leczenia cukrzycy (LSMD=8,47 pkt.; 95%CI: 6,11; 10,84) oraz obciążenia terapią (LSMD=6,95 pkt.; 95%CI: 4,83; 9,07). Zarówno pacjenci, jak i lekarze częściej **oceniali skuteczność leczenia iGlarLixi jako całkowitą lub wyraźną poprawę kontroli cukrzycy** względem komparatora (RR=1,27; 95%CI: 1,17; 1,39) za pomocą narzędzia GTEE⁵ (Global Treatment Effectiveness Evaluation).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej i w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.3.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla iGlarLixi vs BIAsp 30, w RCT SoliMix

Punkt końcowy	iGlarLixi + OAD		BIAsp 30 + OAD		Wynik porównania	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95% CI]	p
zmiana HbA1c [%]	443	-1,30 (0,06)	444	-1,05 (0,06)	hipoteza <i>non-inferiority</i>	
					-0,24 [-0,41; -0,08]	<0,001
					hipoteza <i>superiority</i>^c	
					-0,24 [97,5%CI^c: -0,39; -0,10]	<0,001
zmiana masy ciała [kg]	443	-0,70 (0,20)	444	1,15 (0,20)	-1,86 [-2,28; -1,43]	<0,001
zmiana dawki insuliny [U]	442	10,6 (1,2)	441	22,9 (1,1)	-12,2 [-14,8; -9,7]	bd
osiągnięcie celu HbA1c < 7%	443	n (%)	444	n (%)	RR [95% CI]^a	bd
		187 (42)		141 (32)	1,33 [1,12; 1,58]^b	

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione (wybldowane). Wyniki dla 26 tyg. okresu obserwacji. Jeśli nie wskazano inaczej dla analizowanych punktów końcowych, testowano hipotezę *superiority*.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy; b) wynik autorów badania: OR [95% CI] = 1,65 [1,25; 2,19]; c) Pierwszorzędowym punktem końcowym było wykazanie nie gorszej skuteczności w zakresie zmiany HbA1c w grupie iGlarLixi. Dopiero po potwierdzeniu istotności drugorzędowych punktów końcowych możliwe było formalne testowanie hipotezy o przewadze iGlarLixi względem BIAsp 30 w zakresie redukcji HbA1c po 26 tyg. leczenia. Zastosowanie 97,5%CI dla analiz *superiority* należy interpretować jako bardziej konserwatywne podejście statystyczne, prawdopodobnie związane z hierarchicznym testowaniem kluczowych punktów drugorzędowych i kontrolą błędu I rodzaju.

BIAsp 30, mieszanka 30% insuliny aspart do 70% zawiesiny protaminowej (MIX); CI, przedział ufności; iGlar, insulina glargine; iGlarLixi, wnioskowana technologia – insulina glargine i liksysenatyd; LSM, średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD, różnica skorygowanych średnich między grupami; OAD, doustne leki przeciwcukrzycowe; RR, ryzyko względne; SE, błąd standardowy (ang. standard error)

⁴ Kwestionariusz Treatment Related Impact Measure for Diabetes (TRIM-D), ocenia subiektywne doświadczenia pacjenta związane z terapią przeciwcukrzycową, obejmuje domeny (5) związane z: obciążeniem terapią, efektem leczenia cukrzycy, przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, funkcjonowaniem w życiu codziennym oraz dobrostanem psychicznym. Wyższy średni wynik TRIM-D (w skali 0-100 pkt) oznacza korzystniejszy wpływ leczenia cukrzycy na funkcjonowanie i jakość życia pacjenta.

⁵ Global Treatment Effectiveness Evaluation (GTEE) jest narzędziem umożliwiającym ogólną ocenę skuteczności leczenia z perspektywy pacjenta lub lekarza, przy czym wyższe wyniki (lub większy odsetek odpowiedzi wskazujących na poprawę) świadczą o korzystniejszej ocenie efektów terapii. Odpowiedzi na pytanie udziela się w 5-stopniowej skali (od „całkowitej/wyraźnej poprawy” po „pogorszenie”).

Analiza profilu bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami RCT SoliMix, analizowane technologie charakteryzowały się **porównywalnym ogólnym profilem bezpieczeństwa** przy przewidywalnym wzroście częstości **łagodnych AEs żołądkowo-jelitowych** w grupie iGlarLixi.

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania AEs ogółem (RR=1,18; 95%CI: 0,96; 1,44), ciężkich AEs (RR=0,92; 95%CI: 0,42; 2,00), AEs prowadzących do przerwania leczenia (RR=1,00; 95%CI: 0,25; 3,96) czy zgonów (RR=0,20; 95%CI: 0,01; 4,14). **Istotnie statystycznie częściej obserwowano natomiast zdarzenia żołądkowo-jelitowe związane z terapią iGlarLixi** (RR=4,59; 95%CI: 2,35; 8,98), **zwłaszcza nudności** (ok. 8% [n=34] vs 0% [n=0]), przy czym większość tych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany, występowała głównie na początku leczenia i rzadko prowadziła do jego przerwania. Podczas badania odnotowano 2 zgony w grupie BiAsp 30, jednak nie zostały one uznane za związane z leczeniem.

Epizody hipoglikemii wystąpiły u 31% pacjentów w grupie iGlarLixi i u 42% pacjentów leczonych BiAsp 30. **Ryzyko hipoglikemii ogółem, hipoglikemii poziomu 1 i poziomu 2 wg ADA oraz hipoglikemii nocnej było istotnie niższe w grupie iGlarLixi** (odpowiednio RR=0,74 [95%CI: 0,62; 0,88]; RR=0,67 [95%CI: 0,55; 0,81]; RR=0,49 [95%CI: 0,32; 0,76]). **Ciężkie epizody hipoglikemii były rzadkie** i wystąpiły odpowiednio u 1 pacjenta leczonego iGlarLixi oraz u 2 pacjentów otrzymujących BiAsp 30 (RR=0,50 [95%CI: 0,05; 5,48]).

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej i w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.1.3.

Tabela 12. Zestawienie punktów końcowych dot. profilu bezpieczeństwa dla iGlarLixi vs BiAsp 30, w RCT SoliMix

Punkty końcowe związane z profilem bezpieczeństwa	iGlarLixi + OAD		BIAsp 30 + OAD		Wynik porównania	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] ^a	
AEs ogółem	442	144 (33)	441	122 (28)	1,18 [0,96; 1,44]	
ciężkie AEs	442	12 (3)	441	13 (3)	0,92 [0,42; 2,00]	
AEs prowadzące do zgonu / zgon	442	0 (0)	441	2 (<1) ^b	0,20 [0,01; 4,14]	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	442	4 (1)	441	4 (1)	1,00 [0,25; 3,96]	
Szczegółowe AEs raportowane w badaniu						
zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	442	46 (10)	441	10 (2)	4,59 [2,35; 8,98]	
nudności	442	34 (8)	441	0 (0)	68,84 [4,23; 1119,41]	
wymioty	442	5 (1)	441	1 (<1)	4,99 [0,59; 42,53]	
biegunka	442	4 (1)	441	5 (1)	0,80 [0,22; 2,95]	
zapalenie części nosowej gardła	442	12 (3)	441	14 (3)	0,86 [0,40; 1,83]	
Ryzyko hipoglikemii						
	N	n (%)	N	n (%)	IRR [95% CI] ^c	RR [95% CI] ^a
hipoglikemia ogółem	442	138 (31)	441	187 (42)	0,67 [0,49; 0,91]	0,74 [0,62; 0,88]
hipoglikemia poziom 1 wg ADA ^d	442	114 (26)	441	170 (39)	0,71 [0,52; 0,99]	0,67 [0,55; 0,81]
hipoglikemia poziom 2 wg ADA ^e	442	28 (6)	441	57 (13)	0,40 [0,23; 0,71]	0,49 [0,32; 0,76]
hipoglikemia poziom 3 wg ADA ^f	442	1 (<1)	441	2 (1)	0,49 [0,04; 5,40]	0,50 [0,05; 5,48]

Wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione (wyboldowane). Wyniki dla 26 tyg. obserwacji.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

b) Zgony w grupie BiAsp30 + OAD obejmowały wystąpienie ostrego zespołu wieńcowego oraz niewydolności serca/ obrzęku płuc. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem.

c) IRR (ang. Incidence Rate Ratio) to stosunek częstości występowania zdarzeń w 2 porównywanych grupach. W analizowanych badaniach odnosi się do częstości epizodów hipoglikemii, wyrażonej jako liczba zdarzeń na 100 osobolat obserwacji. Interpretacja: IRR = 1 częstość zdarzeń jest taka sama w obu grupach; IRR < 1 zdarzenie występuje rzadziej w grupie iGlarLixi; IRR > 1 zdarzenie występuje częściej w grupie iGlarLixi. IRR [95% CI] obliczone przez autorów badania z wykorzystaniem modelu dwumianowego ujemnego, skorygowanego o grupę leczenia, straty randomizacji (HbA1c, wcześniejsze OAD) oraz czas obserwacji (uwzględniony jako zmienna offsetowa).

d) Poziom 1 wg ADA – glikemia pomiędzy <70 mg/dl [<3,9 mmol/l] i ≥54 mg/dl [≥3,0 mmol/l].

e) Poziom 2 wg ADA – glikemia <54 mg/dl [<3,0 mmol/l].

f) Poziom 3 wg ADA (ciężka [ang. severe] hipoglikemia) – poważny stan chorobowy charakteryzujący się zaburzeniami funkcjonowania psychicznego i/lub fizycznego, który wymaga pomocy innej osoby w celu wyzdrowienia.

ADA, American Diabetes Association; AEs, zdarzenia niepożądane; BiAsp 30, mieszanina 30% insuliny aspart do 70% zawiesiny protaminowej (MIX); CI, przedział ufności; iGlarLixi, wnioskowana technologia – insulina glargine i liksysenatyd; IRR, współczynnik częstości (ang. Incidence Rate Ratio); OAD, doustne leki przeciwcukrzycowe; RR, ryzyko względne

Dodatkowe wyniki uzupełniające na podstawie badania jednoramiennego Soli-SWITCH

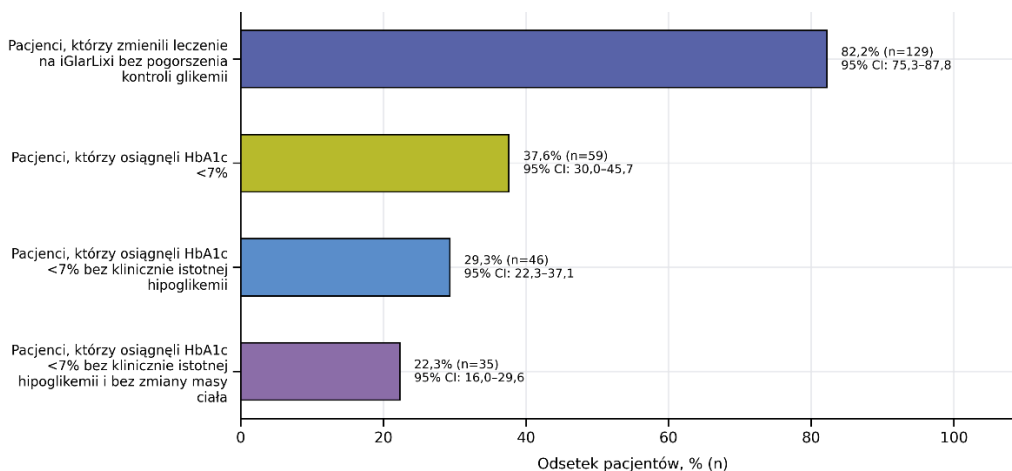
Jednoramienne badanie kliniczne IV fazy **Soli-SWITCH** (n=162; Polska [n=84], Korea [n=64], Czechy [n=1] i Turcja [n=13]) było zaprojektowane celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa strategii terapeutycznej

polegającej na zmianie insulinoterapii z zastosowaniem insuliny MIX na terapię iGlarLixi u dorosłych pacjentów z T2DM o niewystarczającej kontroli glikemii.

Analiza skuteczności

W wyniku 24 tyg. obserwacji, zmiana terapii z MIX na iGlarLixi wiązała się z **poprawą kontroli glikemii** (tj. istotną statystycznie redukcją HbA1c względem wartości wyjściowych [MD=-1,2%; 95%CI: -1,4; -1,1]; z średniej 8,5% HbA1c [n=157] na 7,3% [n=152]) oraz **korzystnym wpływem na zmniejszenie masy ciała** (zmiana istotna statystycznie; LSM=-1,0 kg; 95%CI: -1,6; -0,5).

Docelową wartość HbA1c <7% osiągnęło blisko 38% chorych, natomiast ponad 29% pacjentów uzyskało ten wynik bez klinicznie istotnej hipoglikemii. Najbardziej restrykcyjny złożony punkt końcowy obejmujący osiągnięcie HbA1c <7%, brak klinicznie istotnej hipoglikemii oraz brak zmiany masy ciała spełniło ponad 22% uczestników badania.



Rysunek 1. Odsetek pacjentów w badaniu Soli-SWITCH, którzy po zmianie leczenia na iGlarLixi nie doświadczyli pogorszenia kontroli glikemii lub osiągnęli HbA1c <7% w 24. tyg. obserwacji

Wykres opracowany na podstawie publikacji: Haluzik 2025. Klinicznie istotną hipoglikemię zdefiniowano jako dowolny epizod hipoglikemii poziomu 2 wg ADA lub ciężkiej hipoglikemii poziomu 3 wg ADA. CI, przedział ufności; HbA1c, hemoglobina glikowana; iGlarLixi, połączenie insuliny glargine 100 j./ml i liksysenatyd

Analiza profilu bezpieczeństwa

Zgodnie z badaniem Soli-SWITCH, leczenie iGlarLixi było **dobrze tolerowane** przez pacjentów z T2DM, nie odnotowano żadnych zgonów. Blisko 37% z nich (n=60) zgłosiło ≥ 1 TEAEs przy czym u większości z nich zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego (n=58). Ciężkie TEAEs, jak i TEAEs prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadko i dotyczyły odpowiednio 3% (n=4) i 1% (n=2) pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs były **zakażenia i zarażenia pasożytnicze** (n=21 tj. 13%) oraz **zaburzenia żołądkowo-jelitowe** (n=15, tj. ok. 9%). U jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) związane z leczeniem, którym było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT > 3x GGN).

W ciągu 24 tyg. obserwacji, u 38% badanych odnotowano ≥ 1 epizod hipoglikemii, co odpowiada częstości 3,7 zdarzeń na osoborok obserwacji. **Nie raportowano przypadków ciężkiej hipoglikemii.**

4.2.1.4. iGlarLixi vs BI + bolus

Tabak 2020 – analiza post-hoc PSM dwóch RCTs: LixiLan-L (iGlarLixi) i GetGoal Duo-2 (BI + bolus)

Badanie **Tabak 2020** było analizą post hoc opartą na **indywidualnych danych pacjentów** pochodzących z dwóch niezależnych RCTs, tj. **LixiLan-L (iGlarLixi) oraz GetGoal Duo-2 (BI + bolus)**. W celu ograniczenia wpływu różnic pomiędzy populacjami źródłowymi zastosowano dopasowanie metodą *propensity score matching* (PSM) w stosunku 1:1. Pacjentów dopasowano względem wieku, płci, rasy, czasu trwania cukrzycy, BMI, HbA1c, stężenia glukozy na czczo, dawki BI oraz stosowania MET. Po dopasowaniu uzyskano dwie porównywalne grupy, po 195 pacjentów każda.

Celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa intensyfikacji leczenia za pomocą iGlarLixi względem schematu BI + bolus u pacjentów z niewyrównaną glikemią pomimo terapii BI. Należy podkreślić, że była to analiza pośrednia oparta na dopasowaniu PSM, a nie bezpośrednie badanie *head-to-head*. Wyniki

należy traktować z ostrożnością, ponieważ nie można wykluczyć wpływu niemierzonych czynników zakłócających.

Po dopasowaniu grup średni wiek pacjentów wynosił ok. 60 lat a blisko połowę badanych stanowili mężczyźni (większość rasy białej >90%). Średni czas trwania cukrzycy przekraczał 12 lat, średnia wartość BMI wynosiła ok. 31 kg/m², a wyjściowe HbA1c ok. 8,4%. Ok. 90% pacjentów stosowało MET, a wszyscy wcześniej leczeni byli BI.

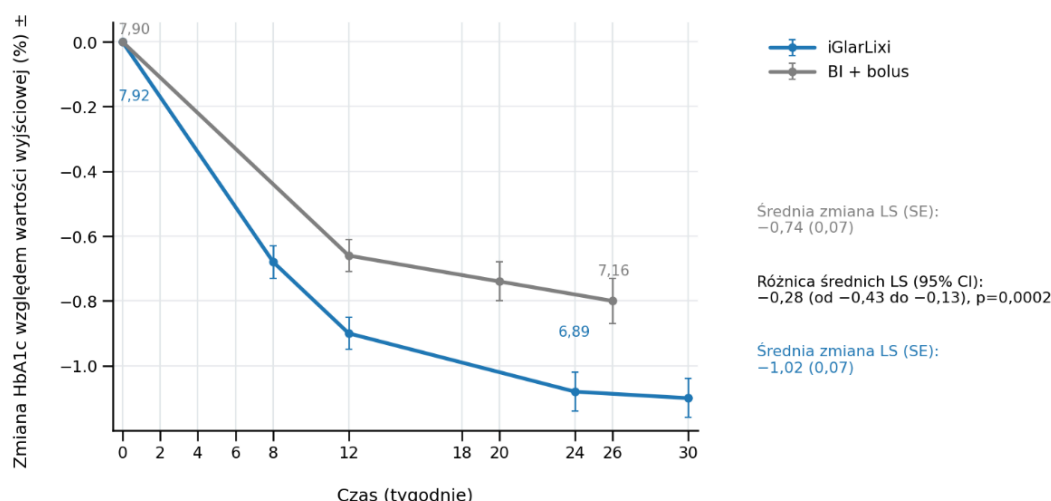
Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT (wszyscy randomizowani pacjenci z oceną wyjściową i ≥ 1 oceną po randomizacji), natomiast analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leczenia. Zmiany HbA1c, masy ciała i dawki insuliny analizowano z wykorzystaniem modelu MMRM, natomiast częstość hipoglikemii oceniano za pomocą regresji Poissona.

Ze względu na różną długość obserwacji pomiędzy badaniami źródłowymi, wyniki dotyczące HbA1c i masy ciała porównano po 24 tyg. dla iGlarLixi oraz po 26 tyg. dla BI + bolus, natomiast bezpieczeństwo i dawkę insuliny oceniano odpowiednio po 30 i 26 tyg.

Analiza skuteczności

Zgodnie z wynikami analizy Tabak 2020, leczenie iGlarLixi wiązało się z **istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c niż BI + bolus**, różnica między grupami wyniosła -0,28 p.p. (95%CI: -0,43; -0,13; p=0,0002; zmiana nieistotna klinicznie).

Szczegółowe informacje zostały przedstawione na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Zmiana stężenia HbA1c względem wartości wyjściowej dla iGlarLixi vs BI+bolus, w analizie Tabak 2020

Opracowanie na podstawie publikacji: Tabak 2020. Zmiany HbA1c względem wartości wyjściowych analizowano przy użyciu mieszanego modelu dla pomiarów powtarzanych (MMRM, ang. mixed-effects model with repeated measures), uwzględniającego grupę leczenia oraz warstwę randomizacji (HbA1c podczas kwalifikacji do badania: <8,0% lub $\geq 8,0\%$ [<64 lub ≥ 64 mmol/mol] oraz stosowanie metforminy) jako efekty stałe, a także wizytę (12. oraz 24./26. tydzień), interakcję wartości wyjściowej z wizytą oraz interakcję leczenia z wizytą jako współzmiennne. CI, przedział ufności; HbA1c, hemoglobina glikowana; iGlarLixi, preparat złożony o stałym stosunku dawek insuliny glargine 100 j./ml i liksysenatyd; LS, metoda najmniejszych kwadratów; MMRM, mieszany model dla danych z powtarzanych pomiarów; SE, błąd standardowy

Ponadto **odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7% był istotnie wyższy w grupie iGlarLixi niż w grupie BI + bolus** (55% vs 37%; RR=1,51 [95%CI: 1,20; 1,89]; p=0,0002).

W zakresie zmiany masy ciała, również zaobserwowano wyniki na korzyść terapii iGlarLixi. Odnotowano spadek masy ciała o 0,62 kg, natomiast w grupie BI + bolus przyrost masy ciała o 0,70 kg. Istotna statystycznie różnica między grupami wyniosła -1,32 kg (95%CI: -1,91; -0,72; p<0,0001; zmiana nieistotna klinicznie).

Przyrost całkowitej dobowej dawki insuliny był istotnie statystycznie mniejszy w grupie iGlarLixi niż w grupie BI + bolus. Średnia zmiana wyniosła odpowiednio +9 U i +14 U, a różnica między grupami wyniosła -5 U (p=0,0003).

Leczenie iGlarLixi istotnie zwiększało również odsetek pacjentów osiągających złożone cele terapeutyczne. Najbardziej restrykcyjny punkt końcowy, tj. HbA1c <7% bez przyrostu masy ciała i bez hipoglikemii – osiągnęło blisko 27% pacjentów stosujących iGlarLixi vs 12% pacjentów leczonych BI + bolus (LSMD=14,83 p.p. [95%CI: 7,26; 22,40] p=0,0002).

Analiza profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa był **korzystny dla iGlarLixi w zakresie hipoglikemii, ale wykazano większe ryzyko występowania AEs ze strony przewodu pokarmowego.**

Częstość zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem była istotnie statystycznie wyższa w grupie iGlarLixi niż w grupie BI+bolus (18% vs 8%; RR=2,14; 95%CI: 1,22; 3,74). Największą różnicę obserwowano dla nudności (11% vs 2%; RR=5,28; 95%CI: 1,85; 15,09). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic dla biegunki ani wymiotów. Zdarzenia te miały zwykle łagodny lub umiarkowany charakter i nie prowadziły do przerwania leczenia w analizowanej populacji.

Leczenie iGlarLixi wiązało się z statystycznie istotnie mniejszą częstością hipoglikemii objawowej udokumentowanej oraz hipoglikemii nocnej (odpowiednio IRR=0,35; $p<0,0001$ oraz IRR=0,23; $p<0,0001$). Zgodnie z treścią publikacji Tabak 2020, częstość wszystkich epizodów hipoglikemii była blisko 3-krotnie wyższa, natomiast częstość hipoglikemii nocnej ponad 4-krotnie wyższa w grupie BI + bolus (dla obu porównań $p<0,0001$).

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: deintensyfikacja leczenia

4.2.2.1. iGlarLixi vs kontynuacja BI + bolus

RCT IDEAL

Badanie **IDEAL** było wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym IV fazy przeprowadzonym w Czechach i zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa deintensyfikacji insulinoterapii polegającej na przejściu ze intensywnego schematu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (BI + bolus) na terapię iGlarLixi (raz dziennie w stałej kombinacji iGlar 100 U/ml i Lixi) względem kontynuacji dotychczasowej terapii BI + bolus u dorosłych pacjentów z T2DM.

Do badania włączono 91 pacjentów, których przydzielono do dwóch grup: deintensyfikacji leczenia do iGlarLixi ($n=45$) lub kontynuującej dotychczasowy schemat BI + bolus ($n=46$), których obserwowano przez 24 tygodnie. Ostatecznie analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. Full analysis set; mITT), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których wykonano ocenę wyjściową oraz co najmniej jeden pomiar po randomizacji, tj. u 90 pacjentów (po 45 osób w każdej grupie).

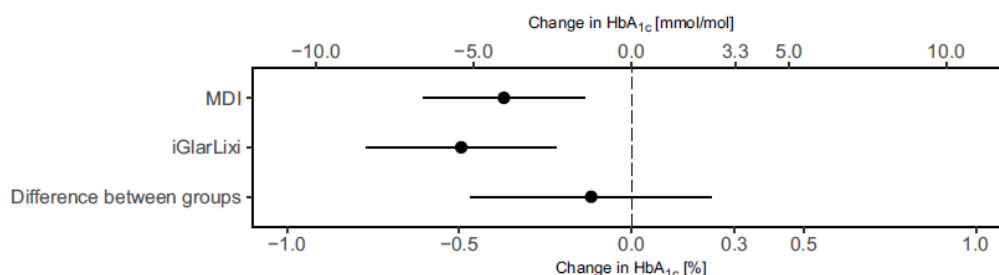
Średnia wieku badanych wynosiła blisko 66 lat a zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (79%). Wszyscy pacjenci byli pochodzenia kaukaskiego. Średnie HbA1c wynosiło 7,9%, średni czas trwania T2DM to 17,5 roku, a średnie BMI 33,6 kg/m². Średnia masa ciała oscylowała w granicach 101 kg. Populacja ta była więc charakterystyczna dla chorych z długoletnią T2DM, otyłością (ok. 68% badanych z BMI >30 kg/m²) oraz utrwalonym leczeniem insulinowym.

W grupie interwencji pacjenci odstawiali dotychczasowy schemat wielokrotnych iniekcji BI + bolus i rozpoczynali leczenie iGlarLixi raz dziennie, przed śniadaniem; dawkę początkową ustalano na podstawie wcześniejszej dawki BI lub 50% całkowitej dawki dobowej insuliny w przypadku insulin ludzkich. Dawka iGlarLixi była następnie miarczkowana co 3 dni do uzyskania docelowego FPG ≤ 6 mmol/l lub do osiągnięcia dawki maksymalnej (60 U iGlar 100 U/ml i 20 μ g Lixi). W grupie kontrolnej pacjenci kontynuowali dotychczasowy schemat wielokrotnych wstrzyknięć BI + bolus, z możliwością dostosowywania dawek zgodnie z wcześniejszą praktyką i rutynową opieką ośrodka. W obu grupach kontynuowano dotychczasowe leczenie doustne metforminą (MET; 80%) i/lub inhibitorem SGLT-2 (46%) bez zmiany dawkowania w okresie leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana HbA1c od wartości wyjściowej do 24. tyg., a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. zmianę masę ciała, BMI, obwodu talii, całkowitą dobową dawkę insuliny, FPG, PPG, parametry CGM, hipoglikemię, zdarzenia niepożądane oraz wyniki kwestionariuszy PRO.

Analiza skuteczności klinicznej

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w obu grupach RCT IDEAL **odnotowano poprawę HbA1c w 24 tyg. względem wartości wyjściowych, a różnica między iGlarLixi vs BI + bolus nie była istotna statystycznie i klinicznie.** Zmiana HbA1c wyniosła odpowiednio -0,49% vs -0,37%, w grupie iGlarLixi vs BI + bolus, a różnica między grupami wyniosła -0,12 p.p.(MD=-0,12 [95%CI: -0,48; 0,23]). Szczegółowe informacje znajdują się na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Średnia zmiana stężenia HbA1c od wartości wyjściowej do 24. tyg. po randomizacji w grupach leczonych iGlarLixi i BI+bolus (MDI), w RCT IDEAL

Wykres pochodzi z: Novodvorsky 2026. iGlarLixi, stała kombinacja insuliny glargine 100 U/ml i liksysenatyd; MDI (ang. Multiple Daily Injections), intensywna insulinoterapia oparta na wielokrotnych wstrzyknięciach insuliny w ciągu doby (≥ 3 wstrzyknięcia dziennie)

Stosowanie iGlarLixi wiązało się z **statystycznie istotnym skróceniem czasu spędzonego w hiperglikemii 2. stopnia**. Pacjenci leczeni iGlarLixi spędzali średnio o ok. 5 p.p. mniej czasu w bardzo wysokiej hiperglikemii niż pacjenci kontynuujący BI + bolus (MD=-4,88 p.p.; 95%CI: -9,43; -0,34).

W grupie iGlarLixi wykazano też **statystycznie istotne** i korzystne zmiany w zakresie **redukcji masy ciała** (brak istotności klinicznej⁶; MD=-4,19 kg; 95%CI: -5,95; -2,43), **BMI** (MD=-1,46 kg/m²; 95%CI: -2,08; -0,85) oraz **całkowitej dobowej dawki insuliny** (MD=-28,57 U; 95%CI: -34,89; -22,24) względem kontynuacji BI + bolus.

Nie wykazano różnic w jakości życia (ADDQoL⁷) ani w postawach wobec hipoglikemii (HABS⁸). Natomiast pacjenci leczeni iGlarLixi zgłaszali większą satysfakcję z leczenia (DTSQs/DTSQc⁹), szczególnie w zakresie wygody stosowania, chęci kontynuacji terapii, elastyczności i skłonności do rekomendowania leczenia.

Analiza profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa i tolerancji iGlarLixi oceniono jako **korzystny, przy braku ciężkich hipoglikemii i braku podejrzenia związku przyczynowego AEs ogółem lub ciężkich AEs z leczeniem**.

W RCT IDEAL raportowano mniejszą liczbę przypadków AEs w grupie iGlarLixi (n=24) względem kontynuacji BI + bolus (n=31), a także mniejszą liczbę ciężkich AEs (1 vs 7). Najczęściej raportowanym AEs były infekcje górnych dróg oddechowych (12 vs 14, odpowiednio w grupie iGlarLixi vs BI + bolus).

Odsetek pacjentów z ≥ 1 epizodem hipoglikemii był liczbowo niższy w grupie iGlarLixi (31%) niż w grupie BI + bolus (40%), ale różnica ta nie była istotna statystycznie (RR=0,78; 95%CI: 0,44; 1,37). Nie raportowano ciężkiej hipoglikemii w żadnej z obu grup. Jednocześnie w badaniu wskazano, że odsetek wizyt, podczas których zgłaszano hipoglikemię, był istotnie niższy w grupie iGlarLixi niż w grupie BI+bolus.

Dodatkowe informacje: analiza skuteczności praktycznej w RWD Soli De-escalation

W ramach analizy uwzględniono również jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne **Soli De-escalation** (oparte na amerykańskiej bazie elektronicznej dokumentacji medycznej US Optum Market Clarity; n=372), przeprowadzone w celu **oceny zmiany kontroli glikemii po 6 mies.** u pacjentów, u których dokonano deeskalacji intensywniej insulinoterapii ze schematu BI + bolus $\pm$ OAD do podawanego raz dziennie iGlarLixi $\pm$ OAD. Głównym punktem końcowym była zmiana HbA1c po 6 mies.

Średni wiek badanych wynosił 59 lat (dominująca płeć żeńska ok. 60%), a ponad 30% z nich stanowiły osoby po 65 r.ż. Średnia HbA1c przy włączeniu do badania to 9,6% a BMI: 35,9 kg/m². Pacjenci z BMI poniżej 30 kg/m² to ok. 14% populacji ww. badania. Z kolei, HbA1c <8% miało łącznie ok. 23% populacji badania. Badanie

⁶ Chociaż redukcja masy ciała w grupie iGlarLixi była na granicy istotności klinicznej (4,8%) w porównaniu do zakładanego progu 5%.

⁷ Kwestionariusz Audit of Diabetes Dependent Quality of Life (ADDQoL) stosowany w kierunku zindywidualizowanego pomiaru wpływu cukrzycy na jakość życia, w 19 różnych domenach (m.in. aktywność zawodowa, życie społeczne, relacje, odżywianie, samopoczucie). Każda domena określana jest przez pacjenta w zakresie wpływu (1-3) oraz znaczenia domeny w ich życiu (0-3).

⁸ Skala The Hypoglycemic Attitudes and Behavior Scale (HABS), 14-elementowe narzędzie do samooceny reakcji psychologicznych i behawioralnych na hipoglikemię u dorosłych z T2DM/T1DM. Składa się z 3 domen: zachowania unikające hipoglikemii, strach/lęk, pewność siebie w radzeniu sobie z hipoglikemią. Odpowiedzi na 5-punktowej skali a wynik dla każdej domeny obliczany jest na podstawie średniej wartości odpowiedzi na wybrane pytania.

⁹ Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), zwalidowany kwestionariusz oceniający satysfakcję pacjentów z leczenia cukrzycy (w wersji statycznej lub dynamicznej), obejmującym 8 pozycji ocenianych w skali 0–6, umożliwiających ocenę ogólnej satysfakcji z leczenia, satysfakcji z poszczególnych aspektów terapii oraz odczuwanej częstości hiperglikemii i hipoglikemii.

to obejmowało głównie pacjentów z otyłością (ok. 73% uczestników miało BMI ≥ 30 kg/m²) i z niezadowalającą kontrolą glikemii przed deeskalacją do iGlarLixi (ok. 58% z HbA1c $\geq 9\%$).

Analiza skuteczności praktycznej

Odnotowano **istotną statystycznie poprawę kontroli glikemii po 6 mies. leczenia iGlarLixi**, wartość HbA1c zmniejszyła się z 9,6% do 8,6% (LSM=-0,9 p.p. [95%CI:-1,61; -0,18] $p < 0,0001$). Jednocześnie zaobserwowano **dwukrotny wzrost odsetka pacjentów osiągających HbA1c <7%**, z 7% przed zmianą leczenia do blisko 15% po 6 mies. terapii iGlarLixi.

W zakresie zmiany masy ciała i BMI, również odnotowano istotną statystycznie, niewielką redukcję u pacjentów leczonych iGlarLixi (odpowiednio LSM=-0,9 kg i -0,3 kg/m²).

Analiza profilu bezpieczeństwa

Częstość zdarzeń hipoglikemicznych zmniejszyła się z 46,24 do 40,32 zdarzeń/100 osobolat, jednak współczynnik częstości tych zdarzeń był nieistotny statystycznie – IRR=0,77 (95%CI: 0,57; 1,05).

W analizach podgrup obejmujących pacjentów z HbA1c $\geq 7\%$ oraz osoby ≥ 65 r.ż. przejście z BI + bolus na iGlarLixi wiązało się z podobnym kierunkiem efektu jak w populacji ogólnej, tj. poprawą kontroli glikemii, korzystnymi zmianami masy ciała oraz brakiem sygnałów pogorszenia bezpieczeństwa. Analizy te miały jednak charakter opisowy i nie pozwalają na ocenę różnic efektu leczenia pomiędzy podgrupami.

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa iGlarLixi

Efektywność praktyczną i bezpieczeństwo stosowania iGlarLixi oceniono w trzech badaniach RWD obejmujących pacjentów z T2DM wymagających intensyfikacji leczenia insuliną (**SoliComplex – Pantalone 2023 i SoliSimplify – McCrimmon 2023 oraz SoliComplex – Lajara 2023**). Wyniki badań rzeczywistej praktyki klinicznej (Lajara 2023, Pantalone 2023, McCrimmon 2023) **są spójne z RCTs, potwierdzając skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi przy intensyfikacji leczenia po BI**.

W badaniu SoliComplex opisanym przez Lajara 2023 analizowano chorych, u których po niepowodzeniu terapii insuliną bazową (BI) wdrażano iGlarLixi $\pm$ OAD lub mieszanki insulinowe (MIX $\pm$ OAD). Po 12 miesiącach obserwacji w obu grupach uzyskano istotne obniżenie stężenia HbA1c względem wartości wyjściowych, jednak nie wykazano istotnych różnic pomiędzy strategiami terapeutycznymi w zakresie zmiany HbA1c. Jednocześnie stosowanie iGlarLixi wiązało się z statystycznie istotnie mniejszym ryzykiem hipoglikemii ogółem niż terapia MIX $\pm$ OAD (IRR¹⁰ = 0,70; 95%CI: 0,50; 0,98). Ponadto częstość hipoglikemii wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym była liczbowo niższa w grupie iGlarLixi, jednak brak danych uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej dla tych punktów końcowych.

Drugą analizę w ramach badania SoliComplex przedstawiono w publikacji Pantalone 2023, obejmującej pacjentów leczonych iGlarLixi $\pm$ OAD lub schematem BI + bolus $\pm$ OAD. Po 12 miesiącach nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie zmiany HbA1c, natomiast iGlarLixi wiązało się z statystycznie istotnie niższym ryzykiem hipoglikemii ogółem (IRR = 0,61; 95%CI: 0,45; 0,84). Również w tym badaniu odnotowano mniejszą częstość zdarzeń wymagających hospitalizacji lub interwencji na oddziale ratunkowym w grupie iGlarLixi, jednak bez możliwości formalnej oceny statystycznej.

W badaniu SoliSimplify (McCrimmon 2022) porównywano pacjentów stosujących iGlarLixi $\pm$ OAD z chorymi leczonymi intensywnym schematem BI + bolus $\pm$ OAD. Po 6 miesiącach obserwowano zwiększenie HbA1c w grupie iGlarLixi względem komparatora, jednak odsetek pacjentów osiągających cel terapeutyczny HbA1c <7% był porównywalny w obu grupach. Jednocześnie wykazano istotną statystycznie korzyść iGlarLixi w zakresie zmiany masy ciała (MD = -0,8 kg; 95%CI: -1,3;-0,2), natomiast nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących częstości hipoglikemii. Wyniki tego badania wskazują na zachowanie porównywalnej kontroli glikemii przy korzystniejszym wpływie na masę ciała i bez zwiększenia ryzyka hipoglikemii względem schematu bazalno-bolusowego.

¹⁰ IRR (ang. Incidence Rate Ratio) to stosunek częstości występowania zdarzeń w 2 porównywanych grupach. W analizowanych badaniach odnosi się do częstości epizodów hipoglikemii, wyrażonej jako liczba zdarzeń na 100 osobolat obserwacji. Interpretacja: IRR = 1 częstość zdarzeń jest taka sama w obu grupach; IRR < 1 zdarzenie występuje rzadziej w grupie iGlarLixi; IRR > 1 zdarzenie występuje częściej w grupie iGlarLixi.

4.2.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iGlarLixi w opracowaniach wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano **9 opracowań wtórnych** oceniających skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM). Ogólny obraz wyników był **spójny i wskazywał, że iGlarLixi zapewnia co najmniej porównywalną, a często wyższą skuteczność w zakresie kontroli glikemii względem analizowanych komparatorów**. Należy jednak podkreślić, że większość tych opracowań zgodnie z AMSTAR-2 było krytycznie niskiej jakości metodologicznej (wyjątek – Wang 2026: niska jakość).

W metaanalizie sieciowej **Caruso 2023**, obejmującej 40 RCTs i łącznie 26 490 pacjentów z T2DM, iGlarLixi osiągał redukcję HbA1c porównywalną do schematów BI + bolus i MIX, jednocześnie wykazując przewagę nad insuliną bazową (BI). Podobne wnioski przedstawiono w przeglądach **Huthmacher 2020** (14 RCTs; 7064 pacjentów z T2DM) oraz **Li 2025** (7 RCTs; 4155 pacjentów z T2DM), w których wykazano większą redukcję HbA1c, większy odsetek pacjentów osiągających cele terapeutyczne oraz korzystny wpływ na masę ciała w porównaniu z samą insuliną glargine. Również metaanaliza **Liu 2024** obejmująca 6071 pacjentów potwierdziła przewagę iGlarLixi nad placebo i innymi terapiami hipoglikemizującymi w zakresie redukcji HbA1c oraz osiągnięcia docelowych wartości HbA1c.

Zarówno przegląd **Home 2025** (4 RCTs; 2535 pacjentów), jak i wcześniejsze analizy **Home 2021** (8 RCTs; 4551 pacjentów) oraz **Jammah 2021** (2 RCTs; 1194 pacjentów) wskazywały na większą redukcję HbA1c, wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia HbA1c <7% oraz korzystniejszy wpływ na masę ciała podczas leczenia iGlarLixi względem iDegAsp. Dodatkowo w analizie **Home 2025** wykazano korzystniejszą kontrolę glikemii poposiłkowej oraz mniejsze zapotrzebowanie na insulinę. Z kolei metaanaliza sieciowa **Home 2020**, obejmująca dorosłych pacjentów z T2DM niewystarczająco kontrolowanych pomimo stosowania BI + OAD, wskazywała na przewagę iGlarLixi nad insulinami MIX oraz schematem BI + bolus 1x/dobę w zakresie redukcji HbA1c i masy ciała.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wyniki były bardziej zróżnicowane, jednak większość opracowań nie wskazywała na istotne zwiększenie ryzyka ciężkich AEs. W przeglądach **Caruso 2023**, **Li 2025** oraz **Liu 2024** nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami pod względem ciężkiej hipoglikemii lub ciężkich AEs. Jednocześnie leczenie iGlarLixi wiązało się częściej z AEs ze strony przewodu pokarmowego, co było zgodne z obecnością agonisty receptora GLP-1 w schemacie leczenia. W części analiz (np. **Home 2025** i **Home 2021**) nie było możliwe jednoznaczne porównanie ryzyka hipoglikemii z uwagi na różnice definicyjne między badaniami, natomiast **Home 2020** sugerował niższą częstość hipoglikemii w porównaniu z insulinami MIX.

Łącznie wyniki opracowań wtórnych wskazują więc, że iGlarLixi zapewnia kontrolę glikemii przy korzystnym wpływie na masę ciała i bez istotnego zwiększenia ryzyka ciężkich AEs, jednak kosztem częstszego występowania AEs ze strony przewodu pokarmowego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

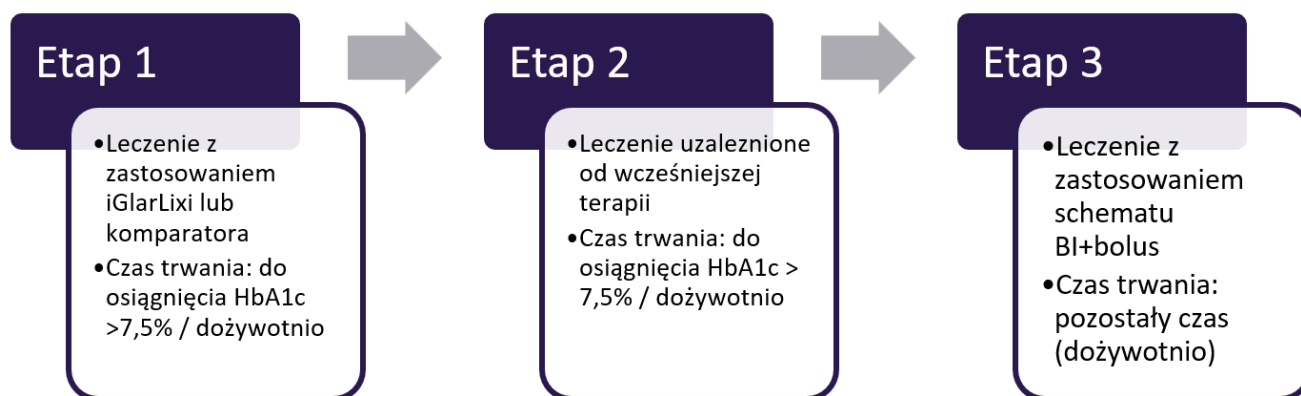
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii z wykorzystaniem produktu złożonego z insuliny glargine i liksysenatydu (iGlarLixi, produkt Suliqua) w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM, przyjmujących metforminę (MET) lub MET z inhibitorami SGLT2 (SGLT2i), którzy nie spełniają aktualnych kryteriów refundacji dla produktu leczniczego Suliqua.

Wnioskodawca w przedstawionych analizach wykorzystał technikę analizy użyteczności kosztów (CUA). W ramach analizy wnioskodawca porównał stosowanie iGlarLixi w przypadku pacjentów wymagających intensyfikacji leczenia do LAA, MIX, iDegAsp, BI+bolus oraz w przypadku pacjentów wymagających deintensyfikacji leczenia do BI+bolus. W porównaniach uwzględniono możliwość jednoczesnego stosowania OAD z każdą z porównywanych technologii, przyjęto perspektywę NFZ i perspektywę wspólną oraz dożywotni horyzont czasowy.

Do przeprowadzenia analizy wykorzystano *IQVIA Core Diabetes Model* umożliwiający analizę wpływu stosowania określonej terapii u pacjentów z cukrzycą na generowane koszty oraz ich jakość i długość życia, uwzględniający powikłania związane z T2DM.

Schemat modelu wykorzystanego w analizie CUA wnioskodawcy zaprezentowano poniżej.



Rysunek 4. Etapy leczenia uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane kliniczne do modelu w zakresie skuteczności klinicznej (średniej zmiany poziomu HbA1c i BMI, częstości występowania łagodnych i ciężkich hipoglikemii oraz odsetka występowania hipoglikemii nocnych), zostały oszacowane na podstawie: RCT LixiLan-L, RCT LixiLan-O, RCT SoliMix, RCT Soli-D, RCT IDEAL oraz analizy post-hoc Tabak 2020. W przedstawionych analizach uwzględniono m.in. koszty leków, pasków diagnostycznych, igieł do wstrzykiwaczy. Analiza ekonomiczna nie uwzględnia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W analizie podstawowej wykorzystano domyślne wartości dla użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane w modelu CORE w wersji 10.0.

5.1.3. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej dla iGlarLixi vs komparatory w intensyfikacji leczenia (perspektywa NFZ)

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	iGlarLixi + OAD	komparator	iGlarLixi + OAD	komparator
iGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		73 582		
iGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		146 919		
iGlarLixi + OAD vs iDegAsp + OAD				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		79 635		
iGlarLixi + OAD vs BI+ bolus + OAD				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		46 212		

Tabela 14. Wyniki analizy podstawowej dla iGlarLixi vs komparatory w intensyfikacji leczenia (perspektywa wspólna)

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	iGlarLixi + OAD	komparator	iGlarLixi + OAD	komparator
iGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		83 631		
iGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
Efekt [QALY]				

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	iGlarLixi + OAD	komparator	iGlarLixi + OAD	komparator
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		161 131		
iGlarLixi + OAD vs iDegAsp + OAD				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		88 459		
iGlarLixi + OAD vs BI+ bolus + OAD				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		53 992		

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej dla iGlarLixi vs BI + bolus w deintensyfikacji leczenia

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	iGlarLixi + OAD	BI + bolus+ OAD	iGlarLixi + OAD	BI + bolus+ OAD
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		33 982		
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		38 666		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie iGlarLixi + OAD w porównaniu z komparatorami w intensyfikacji i deintensyfikacji leczenia, jest

Wartości ICUR w wariancie bez RSS, z perspektywy NFZ w ramach intensyfikacji leczenia wynosiły odpowiednio 73,6 tys. zł/QALY, 146,9 tys. zł/QALY, 79,6 tys. zł/QALY, 46,2 tys. zł/QALY dla porównania z MIX + OAD, LAA + OAD, iDegAsp + OAD, BI+ bolus + OAD oraz w ramach deintensyfikacji leczenia 34,0 tys. zł/QALY dla porównania z BI+ bolus + OAD. Z perspektywy wspólnej wartości te były nieznacznie wyższe, ICUR w intensyfikacji leczenia wynosił odpowiednio 83,6 tys. zł/QALY, 161,1 tys. zł/QALY, 88,5 tys. zł/QALY, 54,0 tys. zł/QALY dla porównania z MIX + OAD, LAA + OAD, iDegAsp + OAD, BI+ bolus + OAD oraz w ramach deintensyfikacji leczenia 38,7 tys. zł/QALY dla porównania z BI+ bolus + OAD.

W wariancie uwzględniającym RSS, wartości ICUR z perspektywy NFZ, w ramach intensyfikacji leczenia wynosiły odpowiednio [redacted] dla porównania z MIX + OAD, LAA + OAD, iDegAsp + OAD, BI+ bolus + OAD oraz w ramach deintensyfikacji leczenia [redacted] dla porównania z BI+ bolus + OAD. Z perspektywy wspólnej, wartości te w ramach intensyfikacji leczenia wynosiły odpowiednio [redacted] dla porównania z MIX + OAD, LAA + OAD, iDegAsp + OAD, BI + bolus + OAD oraz w ramach deintensyfikacji leczenia [redacted] dla z BI + bolus + OAD.

5.1.4. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto (CZN) leku Suliqua, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej dla porównania z komparatorami, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Progowe ceny zbytu netto Suliqua vs komparatory dla intensyfikacji i deintensyfikacji leczenia [zł]

Komparator	Opakowanie	CZN bez RSS	Cena progowa – perspektywa NFZ	Cena progowa – perspektywa wspólna
Intensyfikacja leczenia				
MIX + OAD	3 x 100 IU/ml + 33,33 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3 x 100 IU/ml + 50 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LAA + OAD	3 x 100 IU/ml + 33,33 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3 x 100 IU/ml + 50 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
iDegAsp + OAD	3 x 100 IU/ml + 33,33 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3 x 100 IU/ml + 50 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BI+ bolus + OAD	3 x 100 IU/ml + 33,33 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3 x 100 IU/ml + 50 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Deintensyfikacja leczenia				
BI+ bolus + OAD	3 x 100 IU/ml + 33,33 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3 x 100 IU/ml + 50 µg/ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca przedstawił RCTs dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami zarówno dla pacjentów wymagających intensyfikacji, jak i deintensyfikacji leczenia, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie scenariuszowej przetestowano m.in. dawkowanie leków, długość horyzontu czasowego, wysokość stopy dyskontowej, zmianę terapii II linii leczenia, czas trwania terapii, brak różnic w zmianie HbA1c pomiędzy interwencjami, alternatywny zestaw użyteczności, stosowanie przez pacjentów SGLT2. [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami w probabilistycznej analizie wrażliwości (po uwzględnieniu RSS) prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej stosowania iGlarLixi + OAD w intensyfikacji leczenia wynosi [redacted] w porównaniu z terapią MIX + OAD niezależnie od perspektywy, [redacted] (perspektywa NFZ) i [redacted] (perspektywa wspólna) w porównaniu z LAA + OAD, [redacted] (perspektywa NFZ) i [redacted] (perspektywa wspólna) w porównaniu z iDegAsp + OAD oraz [redacted] (perspektywa NFZ) i [redacted] (perspektywa wspólna) w porównaniu z BI + bolus + OAD. W deintensyfikacji leczenia

prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej stosowania iGlarLixi + OAD wynosi [] w porównaniu z BI + bolus + OAD wynosi 75% niezależnie od perspektywy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości nieuwzględniająca RSS wskazuje na prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej stosowania iGlarLixi + OAD w intensyfikacji leczenia wynoszące [] (perspektywa NFZ) i [] (perspektywa wspólna) w porównaniu z terapią MIX + OAD, [] (perspektywa NFZ) i [] (perspektywa wspólna) w porównaniu z LAA + OAD, [] w porównaniu z iDegAsp + OAD niezależnie od perspektywy oraz [] (perspektywa NFZ) i [] (perspektywa wspólna) w porównaniu z BI + bolus + OAD. W deintensyfikacji leczenia prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej stosowania iGlarLixi + OAD wynosi [] (perspektywa NFZ) i [] (perspektywa wspólna) w porównaniu z BI + bolus + OAD.

5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. 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?	?	Populację uwzględnioną w analizach zdefiniowano bardziej szczegółowo niż wynikałoby to z treści proponowanego wskazania refundacyjnego: leczenie cukrzycy typu 2.
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	
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 horyzont dożywotni.
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	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W analizie podstawowej wykorzystano domyślny zestaw użyteczności dla modelu CORE 10.0. Alternatywny zestaw użyteczności został uwzględniony w analizie wrażliwości.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.2.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Do przeprowadzenia analizy wykorzystano model *IQVIA Core Diabetes Model* posiadający własne ograniczenia, w tym założenia, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się przez cały czas trwania terapii (różnice poziomu BMI, częstość hipoglikemii).
- Zróżnicowany sposób raportowania danych dotyczących efektywności terapii w zakresie częstości hipoglikemii w poszczególnych badaniach.
- Dawkowanie insulin określone zostało na podstawie danych z RCTs i może odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.
- W analizie uwzględniono fakt, iż pacjenci w wieku powyżej 65 r.ż. będą stosować leki bezpłatnie. Udział grupy pacjentów powyżej 65 r.ż. bazuje na sprzedaży leku Suliqua w obecnym wskazaniu refundacyjnym i może być inny niż w populacji docelowej.
- Z uwagi na brak danych, w analizie założono, że leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji oraz uwzględnionych komparatorów trwa do uzyskania HbA1c >7,5%, po czym pacjenci przechodzą na kolejną linię leczenia.
- Ze względu na brak możliwości zaimplementowania do modelu danych zamieszczonych w analizie klinicznej, w obliczeniach nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem hipoglikemii.

Dodatkowo analitycy Agencji wskazują następujące ograniczenia:

- W analizie wnioskodawcy brak odniesienia do strat produktu związanych z jego stosowaniem (*wastage*). W odpowiedzi na pismo nr OTAP.4130.8.2026.13.AM dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Suliqua wnioskodawca uzasadnia: „*Produkt Suliqua jest wydawany pacjentowi do samodzielnego stosowania. Opakowanie produktu zawiera 3 wstrzykiwacze wielokrotnego użytku o terminie ważności 28 dni od otwarcia (termin dotyczy każdego wstrzykiwacza oddzielnie). Łączna zawartość 3 wstrzykiwaczy obejmuje dawkę wystarczającą na średnio 28 dni (zgodnie z LDD). W konsekwencji, w przypadku stosowania iGlarLixi nie występuje wastage*”. Należy jednak zauważyć, że każdorazowe użycie wstrzykiwacza wiąże się z utratą dwóch jednostek leku celem wykonania próby bezpieczeństwa.
- W analizie podstawowej wykorzystano domyślne wartości dla użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane w modelu CORE w wersji 10.0.

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali RSS obowiązujący dla komparatorów uwzględnionych w analizie, jednak z uwagi na ograniczenia techniczne, przeprowadzenie obliczeń własnych w zakresie zaimplementowania kosztów komparatorów uwzględniających RSS nie jest możliwe. Wnioskodawca do przeprowadzenia analizy ekonomicznej wykorzystał zewnętrzny model komercyjny, do którego pracownicy Agencji mieli wgląd w celu weryfikacji poprawności zaimplementowanych danych. Zmiana parametrów kosztowych wymaga zasilania modelu wnioskodawcy o dane objęte tajemnicą przedsiębiorstwa. Z uwagi na powyższe odstąpiono od przeprowadzenia oszacowań własnych. Należy zauważyć, że po uwzględnieniu RSS obowiązującego dla komparatorów zmianie uległyby koszty ich stosowania, a w konsekwencji wartość ICUR w porównaniu iGlarLixi z komparatorami.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2027-2028.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli z cukrzycą typu 2 (T2DM) niespełniający aktualnych kryteriów refundacji dla produktu leczniczego Suliqua (aktualne kryteria: leczenie min. 2 lekami hipoglikemizującymi; HbA1c $\geq 7,5\%$; BMI ≥ 30 ; bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, tj. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów manifestujące się białkomoczem/przerostem lewej komory serca/retinopatią, lub obecność dwóch lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 60 lat dla kobiet i ≥ 55 lat dla mężczyzn, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu). Na prośbę analityków Agencji wnioskodawca doprecyzował charakterystykę pacjentów populacji docelowej. Grupę tę stanowią osoby z niedostatecznie kontrolowaną T2DM:

- leczenia 1 lekiem hipoglikemizującym i/lub
- z HbA1c od 7 do $< 7,5\%$ i/lub
- z BMI < 30 kg/m² i/lub
- bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Liczebność populacji docelowej określono jako różnicę pomiędzy oszacowaną liczebnością populacji dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM oraz aktualnie stosujących iGlarLixi. Z uwagi na obecność komponentu insulinowego (insulina glargine) we wnioskowanym produkcie w oszacowaniach przyjęto, że produkt Suliqua będzie stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy już przyjmują insulinę lub u których taka terapia będzie zainicjowana – pacjenci, którzy nie będą leczeni insuliną, nie stanowią populacji docelowej.

Trzeba mieć jednak na uwadze, że populację uwzględnioną w analizach wnioskodawcy zdefiniowano bardziej szczegółowo niż wynikałoby to z treści proponowanego wskazania refundacyjnego – „leczenie cukrzycy typu 2”.

Wielkość grupy dorosłych stosujących insulinoterapię oszacowano z wykorzystaniem danych pozyskanych od NFZ, danych przedstawionych w AWA Tresiba 2023 oraz informacji o odsetku pacjentów z T2DM poddawanych insulinoterapii zawartej w BIA Suliqua 2022

Opisane powyżej źródła informacji posłużyły także do oszacowania rocznego odsetka chorych przerywających insulinoterapię i przepływu pacjentów na insulinoterapię z uwzględnieniem osób rozpoczynających leczenie.

Jako wskaźnik niedostatecznej kontroli T2DM przyjęto poziom HbA1c przekraczający 7%. Udział pacjentów spełniających to założenie przyjęto za BIA Suliqua 2022. Zawężenie tej grupy do pacjentów z HbA1c $\geq 7,5\%$ oparto

Odsetek osób z BMI ≥ 30 zaczerpnięto z badania LIPIDOGRAM Osadnik 2023, przeprowadzonego na populacji polskich pacjentów z cukrzycą. Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przyjęto za BIA Mounjaro 2025.

Na podstawie [redacted] populacji docelowej stanowią osoby w wieku powyżej 65 lat. [redacted]

Udziały w rynku

Rozpowszechnienie stosowania wnioskowanej interwencji oraz wytypowanych komparatorów (LAA + OAD, MIX + OAD, iDegAsp + OAD, BI + bolus + OAD) ustalono na podstawie danych NFZ oraz danych przedstawionych w BIA Suliqua 2022. [redacted]

11

Struktura modelu

Wydatki obliczono jako [redacted] oraz kosztów zakupu technologii lekowych oraz pasków i igieł. Nie rozważano stopniowego włączania pacjentów do leczenia, analizując wydatki w skali roku. [redacted]

[redacted] Dawkowanie insulin i metforminy przyjęto na podstawie DDD wskazanych przez WHO, natomiast iGlarLixi – na podstawie LDD komponenty insulinowej.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej uwzględniono koszty leku Suliqua, insulin, metforminy, pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi oraz igieł do wstrzykiwaczy. W analizie wrażliwości uwzględniono także koszty leczenia powikłań cukrzycy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji oraz liczba pacjentoterapii

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku ^a	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ^b	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentoterapii w populacji docelowej	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentoterapii dla wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

¹¹ Pojęcie „pacjentoterapii” oznacza liczbę pełnych rocznych terapii odpowiadającą oszacowanej liczebności populacji docelowej. Wnioskodawca wyjaśnia, że zastosowanie „pacjentoterapii” pozwala uwzględnić w uproszczony sposób fakt, że część pacjentów rozpoczyna terapię lub ją przerywa w trakcie roku, a więc nie każdy pozostaje leczony przez pełne 12 mies.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet, perspektywa płatnika publicznego (wariant podstawowy) – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący					
Scenariusz nowy					
Koszty inkrementalne					
				28 302 280,55	64 162 340,49

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Suliqua w wariantcie podstawowym spowoduje w perspektywie płatnika publicznego

a w wariantcie bez RSS – o ok. 28,3 mln zł w I roku i o ok. 64,2 mln zł w II roku obowiązywania decyzji. Szczegółowe wyniki obliczeń wariantu podstawowego przeprowadzonych z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS przedstawiono w rozdziale 3 BIA wnioskodawcy, a dla wariantu bez RSS – w rozdziale A1 Aneksu do tego dokumentu. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów inkrementalnych dla perspektywy wspólnej, z uwzględnieniem lub z pominięciem RSS.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa wspólna), wariant podstawowy – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty iGlarLixi w scenariuszu nowym			
Koszty inkrementalne			
		31 485 948,27	71 379 835,63

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że z perspektywy wspólnej finansowanie iGlarLixi w wariantcie podstawowym będzie skutkowało [redacted] oraz o ok. 31,5 mln zł i ok. 71,4 mln zł bez uwzględnienia RSS.

Minimalny/maksymalny wariant analizy podstawowej

Skrajne warianty analizy wpływu na budżet oszacowano na podstawie [redacted]. Przyjęte przez wnioskodawcę założenia, ich źródła oraz [redacted]

Tabela 21. Założenia dot. liczebności populacji docelowej w wariantach skrajnych

Wariant	Udziały iGlarLixi		Źródło danych	Liczba pacjentów leczonych iGlarLixi		Liczba pacjentoterapii iGlarLixi	
	I rok	II rok		I rok	II rok	I rok	II rok

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, w wariantach minimalnym oraz maksymalnym, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa płatnika publicznego), wariant podstawowy i warianty skrajne – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty iGlarLixi w scenariuszu nowym				
minimalny				
podstawowy				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
podstawowy			28 302 280,55	64 162 340,49
maksymalny				

Wyniki obliczeń dla wariantów skrajnych przeprowadzonych z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdziale A2 Aneksu do BIA wnioskodawcy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca uwzględnił poza scenariuszami skrajnymi () dwa dodatkowe scenariusze, zakładające zmiany udziału rynkowego iGlarLixi w scenariuszu nowym oraz odsetka pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W scenariuszach alternatywnych dot. rozpowszechnienia preparatu Suliqua w populacji docelowej przyjęto odsetki na poziomie . Udział pacjentów starszych niż 65 lat określono .

Przeprowadzono także scenariusze zakładające odpowiednio brak umieszczenia preparatów Suliqua na liście refundacyjnej D2 (tj. wydawanie wszystkich opakowań z 30% odpłatnością pacjenta) oraz uwzględnienie kosztów leczenia powikłań cukrzycy, zaprezentowanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości zestawione z wynikami dla wariantu podstawowego.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet (perspektywa płatnika publicznego), wariant podstawowy i warianty analizy wrażliwości – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
podstawowy				
minimalny udział rynkowy iGlarLixi				
maksymalny udział rynkowy iGlarLixi				
minimalny udział osób > 65 r.ż.				
maksymalny udział osób > 65 r.ż.				
iGlarLixi poza listą D2				
uwzględnienie kosztów powikłań				

Największy wpływ na wysokość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego ma , **wyniki te należy traktować jako właściwe oszacowanie w wariancie podstawowym** (patrz 6.2.3. Komentarz analityków Agencji).

Szczegółowy opis scenariuszy analizy wrażliwości oraz wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej przedstawiono w rozdziałach 2.10 BIA i A2 Aneksu do BIA wnioskodawcy.

6.2.3. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

„Oszacowanie wielkości populacji docelowej analizy opracowano na podstawie danych NFZ, danych pochodzących z BIA Suliqua 2022 () oraz innych danych literaturowych. Kompilacja danych pochodzących z różnych źródeł oraz konieczność przeprowadzenia prognoz na podstawie dostępnych danych historycznych prowadzą do wzrostu niepewności uzyskanych wyników.

Udziały komparatorów określono w oparciu dotyczące ogółu pacjentów na insulinoterapii. Brak jest danych o rozpowszechnieniu insulin w populacji docelowej analizy. Ponadto, w obliczeniach przyjęto, że w obu latach analizy udziały komparatorów nie ulegną zmianie.

W analizie uwzględniono przepływ pacjentów w rozumieniu stopniowego rozpoczynania leczenia w ciągu roku oraz przerywania terapii w sposób uproszczony, tj. poprzez wykorzystanie mnożnika odzwierciedlającego historyczne relacje między liczbą pacjentów i pacjentoterapii. Przyjęte podejście stanowi pewne uproszczenie wynikające z braku dostatecznie szczegółowych danych NFZ umożliwiające szczegółowe analizy przepływu pacjentów w zakresie przerywania poszczególnych schematów insulinoterapii oraz iGlarLixi.

Rozpowszechnienie preparatu Suliqua przyjęto w oparciu o dane historyczne dotyczące aktualnego wskazania refundacyjnego, w szczególności w ten sposób oszacowano liczbę pacjentoterapii odpowiadającą pierwszemu i drugiemu rokowi refundacji dla iGlarLixi. Zastosowano przy tym korektę uwzględniającą potencjalnie szybsze włączania pacjentów do leczenia iGlarLixi w populacji docelowej niż miało to miejsce w przypadku pierwszego objęcia refundacją, gdy produkt ten był nową opcją terapeutyczną dopiero wprowadzaną do praktyki klinicznej. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty.

W analizie dawkowanie leków wchodzących w skład komparatorów przyjęto na podstawie DDD i LDD. Rzeczywiste zużycie może odbiegać od uwzględnionego w niniejszej analizie.

Dane kosztowe, dane dotyczące zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania poziomu glukozy we krwi i igieł oraz dane dotyczące zużycia poszczególnych wstrzykiwaczy leku Suliqua zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy”.

Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji zwracają uwagę,

stanowi **niezgodność**

Decyzje o refundacji leku oraz włączeniu do na ww. listę refundacyjną są podejmowane w osobnych procesach, regulowanych przez inne ustawy (odpowiednio Ustawę o refundacji oraz Ustawę o świadczeniach). W obliczeniach uwzględniono natomiast udział osób korzystających z bezpłatnego wydania preparatów metforminy i insuliny, co istotnie wpływa na wykazywane wydatki.

Wnioskodawca na prośbę Agencji przedstawił pogłębioną charakterystykę populacji docelowej obejmującą wymagania w zakresie BMI, liczby przyjmowanych leków, poziomu HbA1c oraz ryzyka sercowo-naczyniowego. Analitycy zwracają jednak uwagę, że nie wskazano, czy i które wybrane warunki powinny być konieczne spełnione. Nie stwierdzono jasno, czy populacja docelowa obejmuje, oprócz pacjentów z nadwagą (BMI powyżej 30) także pacjentów z prawidłową masą ciała lub niedowagą. W analizie nie zaznaczono także, czy wykluczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest równoznaczne z dopuszczeniem do leczenia osób z dowolnym innym poziomem takiego ryzyka, w tym wysokim lub umiarkowanym. Liczebność populacji pacjentów spełniających równocześnie wszystkie cztery kryteria oraz obejmującej osoby spełniające wyłącznie jeden, może znacznie od siebie odbiegać. Ankietowany ekspert wskazał, że niejasne kryteria włączenia do leczenia stanowią istotny problem w codziennej praktyce klinicznej.

Populacja docelowa obejmuje pacjentów leczonych jednym lekiem hipoglikemizującym, co nie zostało bezpośrednio uwzględnione w metodyce szacowania wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca zaznaczył, że iGlarLixi z uwagi na obecność komponenty insulinowej będzie stosowany wyłącznie u osób obecnie leczonych insuliną lub wymagających intensyfikacji leczenia i rozpoczynających insulinoterapię. Nie pomniejszono w ten sposób populacji docelowej o osoby uzyskujące kontrolę glikemii za pomocą właściwej diety i aktywności fizycznych. Wymóg stosowania jednego leku przeciwcukrzycowego wydaje się ograniczać populację wyłącznie do osób wymagających intensyfikacji leczenia bezpośrednio do insulinoterapii – odnalezione zalecenia kliniczne wskazują na stopniowe dodawanie kolejnych leków do schematu terapii.

Nie zachowano pełnej spójności

Jako koszty OAD przyjęto wyłącznie koszt MET, pomijając i zgodnie z powyżej przedstawioną argumentacją.

W ocenianej analizie wpływu na budżet część wartości niezbędnych do oszacowań parametrów zaczerpnięto z BIA Suliqua 2022. Nie wskazano, czy sprawdzono aktualność tych danych w świetle możliwych nowych dowodów, zmian rynkowych, modyfikacji zaleceń klinicznych etc.

Analitycy zwrócili uwagę na rozbieżności między cytowanymi przez wnioskodawcę wytycznymi PTD a treścią aktualnych wytycznych PTD 2026 w zakresie zalecanej częstości pomiarów stężenia glukozy we krwi u osób z cukrzycą typu 2 leczonych stałymi dawkami insuliny. Wnioskodawca przytoczył treść zaleceń zgodną z edycją wytycznych z roku 2025. W najnowszej wersji zaleceń nie wskazano precyzyjnie liczby niezbędnych pomiarów dziennie oraz w skali tygodnia i miesiąca, wskazując, że liczba testów zależy od sytuacji klinicznej pacjenta.

Analitycy Agencji oceniają, że przyjęte założenia dotyczące zużycia pasków diagnostycznych i igieł do wstrzykiwaczy odbiegają od rzeczywistości występującego zużycia – nie wzięto pod uwagę zużycia nadprogramowego.

Taka praktyka jest powszechna wśród pacjentów (co wynika m.in. ze względów finansowych, w tym niewiedzy o warunkach refundacji igieł, przyzwyczajenia lub niewystarczającej edukację), jednak niezgodna z zasadami stosowania produktów podawanych podskórnie i wysoce niepożądana ze względów zdrowotnych. Wielokrotne używanie igieł zwiększa bolesność iniekcji, ryzyko podania do niewłaściwej tkanki, a przez to – wahań poziomu glukozy we krwi, lipodystrofii oraz zakażeń. Pomimo konserwatywnego charakteru tego założenia i braku jego wpływu na wydatki z perspektywy NFZ analitycy oceniają, że wnioskodawca powinien także przygotować scenariusz przedstawiający prawidłowe stosowanie leków i niezbędnych wyrobów medycznych, zapewniające wyższą skuteczność terapii. Odnalezione wytyczne kliniczne, refundacyjne oraz materiały przygotowane przez stowarzyszenia diabetyków podkreślają konieczność edukacji pacjentów, wykorzystania dostępnych technologii i ich współodpowiedzialności za leczenie. Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania dotyczą niekorzystnej sytuacji klinicznej, mogącej wpływać na skuteczność leczenia i do której ograniczenia należy dążyć.

Rozpowszechnienie użycia iGlarLixi w populacji docelowej oparto o

Analitycy Agencji podkreślają, że dane dla obecnie obowiązującej decyzji refundacyjnej dotyczą populacji rozłącznej z wnioskowaną. Mając na uwadze

dla zdefiniowanej w przedmiotowym wniosku i mniej obciążonej chorobowo populacji.

Zakładana populacja docelowa uzupełnia wskazania objęte refundacją do pełnego zakresu wskazanego w ChPL. Nie przeprowadzono jednak wariantu oszacowań dotyczącego sytuacji po przedłużeniu obecnie obowiązującej decyzji oraz finansowania iGlarLixi w populacji docelowej z przedmiotowego wniosku.

W piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali na

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. 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?	?	Wnioskodawca określił populację docelową jako niespełniającą aktualnych zaleceń refundacyjnych dla leku Suliqua. Przyjęte założenia są związane z dużą zmiennością liczebności – komentarz analityków Agencji w rozdziale 6.2.3. Ponadto, trzeba mieć na uwadze, że populację uwzględnioną w analizach wnioskodawcy zdefiniowano bardziej szczegółowo niż wynikałoby to z treści proponowanego wskazania refundacyjnego – „leczenie cukrzycy typu 2”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podano w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Obliczenia własne Agencji

Wariant I

W I wariantcie obliczeń analitycy uwzględnili wielkość populacji docelowej wskazaną przez Konsultanta Wojewódzkiego (1,5 mln osób).

Wariant II

Na podstawie PTD 2026 oraz innych odnalezionych wytycznych przyjęto, że pacjenci przyjmujący stałe dawki insuliny wykonują 4 pomiary dziennie, a leczeni schematem BI + bolus – 8 pomiarów. Przyjęto także konserwatywnie: wskazaną w ChPL możliwość podziału dawki IDegAsp na dwa podania, zmianę igły do wstrzykiwacza po każdym użyciu oraz dokupowanie przez pacjentów brakujących opakowań igieł po wykorzystaniu limitu przysługującej refundacji (400 sztuk). Dodatkowo założono 10% *wastage* pasków i igieł.

Podsumowanie obliczeń własnych Agencji

W poniższej tabeli zestawiono inkrementalne koszty sumaryczne wykazane w przeprowadzonych przez Agencję obliczeniach własnych zestawione z wariantem oszacowań wnioskodawcy nieuwzględniającym 100% refundacji iGlarLixi w populacji osób powyżej 65 r.ż. Wszystkie analizowane scenariusze uwzględniały proponowany RSS i nie zakładały obecności leku na liście refundacyjnej D2 oraz kosztów leczenia powikłań.

Tabela 25. Analiza wpływu na budżet, podsumowanie obliczeń własnych Agencji: inkrementalne koszty sumaryczne

Wariant analizy	Uwzględnione założenia	Koszt inkrementalny z RSS [zł]			
		perspektywa NFZ		perspektywa wspólna	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	• założenia wnioskodawcy ^a				
I	• wielkość populacji docelowej wg KW				
II	• wielkość populacji docelowej wg KW • odsetek osób z BMI ≥ 30 na podstawie raportu NFZ „Otyłość i jej konsekwencje” • maksymalna liczba podań iDegAsp zgodnie z ChPL • zużycie pasków i igieł wg aktualnych zaleceń PTD i oszacowań analityków				

a) jako podstawowy wynik oszacowań wnioskodawcy przedstawiono wersję nieuwzględniającą refundację Suliqua na liście D2 i koszty leczenia powikłań cukrzycy

Przyjęcie w obliczeniach wielkości populacji docelowej wskazywanej przez ankietowanego Konsultanta Wojewódzkiego skutkuje

Analitycy Agencji zaznaczają, że przedstawione wyniki należy traktować jako analizę wrażliwości, ze względu na niepewność związaną z oparciem oszacowań na danych pozyskanych od jednego eksperta klinicznego.

Analitycy Agencji oszacowali ponadto wysokość średnich rocznych kosztów ponoszonych potencjalnie przez pacjentów, średnie roczne koszty zakupu i stosowania dwóch rekomendowanych przez PTD systemów CGM (FreeStyle Libra i Dexcom7). Przyjęto, że ten sposób monitorowania glikemii mogą stosować wszyscy chorzy z populacji docelowej (z uwagi na stosowanie preparatu insuliny), niezależnie od stosowanego leczenia. Konserwatywnie przyjęto, że z uwagi m.in. na podeszły wiek wszyscy pacjenci zakupią także opcjonalne czytniki dedykowane właściwym sensorom. Wliczono także koszty użycia przez pacjentów korzystających z sensorów zmniejszonej liczby pasków diagnostycznych – wytyczne PTD 2026 wskazują, że pomimo korzystania z CGM należy zapewnić możliwość użycia glukometru paskowego (arbitralnie przyjęto zużywanie 25% liczby pasków stosowanych przez osoby stosujące SBGM). Uwzględniono także koszty plastrów ochronnych, przyjmując ich wymianę wraz z wymianą sensora oraz ich 10% dodatkowe zużycie. Konserwatywnie nie uwzględniono wykorzystywania przez pacjentów 12-godzinnej karencji sensorów Dexcom G7. Odsetek pacjentów z populacji docelowej korzystających z takich urządzeń (50%) przyjęto za opinią Konsultanta Wojewódzkiego – ekspert zaznaczył jednak, że dane te mogą nie być zawyżone w skali kraju. Przeprowadzone obliczenia nie zmieniły istotnie wyników obliczeń, w związku z czym odstąpiono od ich uwzględniania – pozyskane od eksperta informacje w połączeniu z odnalezionymi wytycznymi wskazują jednakże, że część pacjentów z T2DM korzysta z nierefundowanych obecnie w przedmiotowym wskazaniu systemów CGM z uwagi na ich przewagę nad SBGM w zakresie kontroli glikemii.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/>
- Norwegia - <https://www.nyemeter.no/>
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.06.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Suliqua* oraz *insulin glargine*, *lixisenatide* i *iGlarLixi*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 dokumentów, tj. cztery warunkowo pozytywne rekomendacje: szwedzką TLV 2017, norweską States legemiddelverk 2018, kanadyjską CDA-AMC/CADTH 2019 i szkocką SMC 2020 oraz siedem dokumentów zawierających negatywne rekomendacje – francuskie HAS 2018 i HAS 2021, hiszpańskie CIMP 2017, CIMP 2018 i CIMP 2019 oraz australijskie PBAC 2018 i PBAC 2019. Odnaleziono także dokument G-Ba 2020 dot. braku dodatkowej korzyści klinicznej iGlarLixi.

Warunkowo pozytywne rekomendacje uzasadniono skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa iGlarLixi przeważającymi lub zbliżonymi do wytypowanych komparatorów oraz korzystnym sposobem podawania pozwalającym na zmniejszenie codziennej liczby wstrzyknięć. Wszystkie z opisanych wyżej rekomendacji uzależniały finansowanie iGlarLixi od zawężenia populacji docelowej, obniżenia ceny leku, ograniczenia jego podaży na pacjenta lub zastosowania RSS albo mechanizmu *cap*. Negatywne rekomendacje wydano z uwagi na brak przekonujących dowodów na skuteczność kliniczną, wysoką cenę produktu oraz dostępność technologii alternatywnych. Trzeba mieć na uwadze, że większość tych rekomendacji została wydana przed datą publikacji nowych wyników analizowanych badań dla iGlarLixi.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2018/2021 (Francja)	leczenie cukrzycy typu 2	<u>Rekomendacja negatywna</u> HAS nie rekomenduje refundacji iGlarLixi w aptekach szpitalnych i pozaszpitalnych i ocenia, że Suliqua nie znajduje miejsca w strategii leczenia cukrzycy typu 2. <u>Uzasadnienie</u> Produkt Suliqua dopuszczono do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z metforminą – w przypadkach, gdy stosowanie samej metforminy, metforminy skojarzonej z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub metforminy stosowanej z insuliną bazalną jest niewystarczające do zapewnienia takiej kontroli. Dostępne dane kliniczne nie wykazały korzyści klinicznej łącznego stosowania iGlarLixi z metforminą w zakresie redukcji HbA1c, zużycia insuliny oraz chorobowości i śmiertelności w porównaniu do schematu leczenia z wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny. <u>Data wydania opinii: 25 lipca 2018 r.</u> <u>Rekomendacja negatywna</u> HAS podtrzymuje stanowisko wydane w 2018 roku i nie rekomenduje refundacji szpitalnej oraz aptecznej iGlarLixi w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Uzasadnienie</u> Biorąc pod uwagę:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- ciężkość choroby, w szczególności powikłania w postaci mikro- i makroangiopatii, - wysoką i nadal rosnącą częstość występowania cukrzycy typu 2, - częściowe zaspokojenie potrzeby medycznej przez floszyny (kanagliflozyna, empagliflozyna, dapagliflozyna) i dwa analogi GLP-1 (dulaglutyd i liraglutyd) przy redukcji występowania i śmierci z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazanej wyłącznie w skojarzeniu i po nieskuteczności terapii metforminą lub sulfonilomocznikiem (dodatkowo wykazano wpływ kanagliflozyny na redukcję zdarzeń nerkowych i śmierci z ich powodu), - brak zaspokojenia potrzeby dostępu do leków przeciwcukrzycowych o udowodnionym działaniu obniżającym ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nerkowych, które stosowanie ułatwia przestrzeganie zasad leczenia i przyjmowanie właściwej liczby dawek przy jednoczesnym zadowalającym profilu bezpieczeństwa, - brak wykazania dodatkowego wpływu iGlarLixi na zachorowalność i śmiertelność rozumiane jako występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w złożonym punkcie końcowym 3P-MACE oraz brak wpływu nowych danych dot. liksysenatytu na ocenę bezpieczeństwa leku, - brak danych o wpływie na jakość życia pacjenta, - brak wykazania dodatkowego wpływu na organizację opieki zdrowotnej HAS ocenia, że korzyść kliniczna ze stosowania leku Suliqua w dopuszczonych wskazaniach jest niewystarczająca do uzasadnienia jego refundacji. Agencja wskazuje, że z uwagi na brak nowych danych dot. zarówno iGlarLixi, jak i istotnych danych klinicznych porównujących stosowanie analogów GLP-1 w monoterapii i w skojarzeniu z insuliną bazalną preparat Suliqua nie znajduje miejsca w ścieżce leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. <i>Data wydania rekomendacji: 21 lipca 2021 r.</i>
G-Ba 2020 (Niemcy)	leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2 i niedostatecznie kontrolowaną glikemią, w dodatku do diety i ćwiczeń fizycznych oraz metforminy z lub bez inhibitorami SGLT2	<u>Rekomendacja dotyczy nowej terapii łączonej obejmującej insulinę glarginę + metforminę + inhibitory SGLT2</u> <u>Brak dodatkowej korzyści klinicznej</u> G-Ba wyróżnił dwie populacje docelowe pacjentów i wytypował właściwe komparatory. A. Dorośli z cukrzycą typu 2 i niedostatecznie kontrolowaną glikemią pomimo stosowania przynajmniej dwóch leków hipoglikemizujących (oprócz insuliny) Właściwe komparatory: - ludzka insulina + metformina lub - ludzka insulina + empagliflozyna lub - ludzka insulina + liraglutyd lub - ludzka insulina – jeśli pozostałe preparaty stosowane wraz z iGlarLixi, zgodnie z informacjami załączonymi na opakowaniach są niekompatybilne z wnioskowanym lekiem, przeciwwskazane lub niewystarczająco skuteczne w leczeniu zaawansowanej cukrzycy typu 2. B. Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niedostatecznie kontrolowaną glikemią pomimo stosowania insuliny (z lub bez stosowania innych leków hipoglikemizujących) Właściwy komparator: - zoptymalizowany schemat przyjmowania ludzkiej insuliny (prawdopodobnie + metformina lub empagliflozyna lub liraglutyd). Empagliflozyna oraz liraglutyd powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów, u których występują objawy choroby sercowo-naczyniowej i których objęto dalszym leczeniem w związku z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w szczególności leków na nadciśnienie, antykoagulantów i/lub hipolipemików. G-Ba ocenia, że w obu grupach pacjentów nie wykazano dodatkowej korzyści iGlarLixi z uwagi na brak przedstawienia właściwych danych umożliwiające porównanie technologii z komparatorami. <i>Data wydania decyzji: 15 października 2020 r.</i>
CDA-AMC/CADTH 2019 (Kanada)	leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2 i niedostatecznie kontrolowaną glikemią pomimo stosowania insuliny bazalnej (w dawce < 60 jednostek dziennie) samodzielnie lub w skojarzeniu z metforminą	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> CDA-AMC rekomenduje refundację iGlarLixi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, w dodatku do diety i ćwiczeń fizycznych, z lub bez stosowania metforminy, wyłącznie, jeśli koszt stosowania iGlarLixi nie przewyższy łącznych kosztów stosowania liksysenatytu oraz najtańszego preparatu insuliny glargine w jednostkach terytorialnych, w których oba te leki w leczeniu T2DM refunduje się oddzielnie. Uzasadnienie Dane z RCT Lixilan-L dowodzą wyższości iGlarLixi nad insuliną glargine w zakresie obniżenia HbA1c w ciągu 30 tygodni. Pomimo zidentyfikowania ograniczeń ww. badania Agencja zauważa, że komponenty preparatu Suliqua (liksysenatyd –

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		preparat Adlyxine, 0,05 mg/ml lub 0,1 mg/ml we wstrzykiwaczu; insulina glargine – preparat Basaglar, 100 U/ml, roztwór do wstrzykiwań) podlegały już ocenie, a przedstawione wówczas dowody kliniczne były wystarczające dla podjęcia decyzji o refundacji tych leków. Dostarczone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie iGlarLixi z dostępnymi schematami leczenia cukrzycy typu 2 sugeruje, że oceniany lek wykazuje korzystny profil hipoglikemizujący w porównaniu ze stosowaniem insuliny bazalnej (wyłącznie lub w połączeniu z GLP-1RA; należy zaznaczyć, że nie były dostępne porównania iGlarLixi vs insulina degludec + liraglutyd, iGlarLixi vs liraglutyd, iGlarLixi vs dulaglutyd lub iGlarLixi vs inhibitor peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4). <i>Data wydania decyzji: 3 stycznia 2019 r.</i>
SMC 2020 (Szkocja)	leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii, jeśli ta nie została zapewniona przez stosowanie metforminy lub metforminy w skojarzeniu z innym doustnym lekiem hipoglikemizującym/insuliną bazalną	<u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> SMC rekomenduje refundację iGlarLixi wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niekontrolowaną glikemią (HbA1c > 7,5%; 59 mm/mol) pomimo stosowania insuliny bazalnej oraz dla których dodatek GLP-1RA jest odpowiednią terapią dodaną intensyfikującą leczenie bazalnymi analogami insuliny. <i>Uzasadnienie</i> Zastosowanie iGlarLixi u dorosłych z T2DM i niedostatecznie kontrolowaną glikemią prowadziło do uzyskania większej kontroli w porównaniu do leczenia wyłącznie insuliną glargine. SMC zwraca uwagę na: - wykazaną w badaniu LixiLan-L przewagę iGlarLixi + MET nad insuliną glargine + MET w zakresie redukcji poziomu Hb1Ac, - ograniczenia wynikające z konstrukcji ww. badania LixiLan-L, - możliwość przyjęcia jako technologii alternatywnych podawanych osobno produktów zawierających insulinę bazalną i GLP-1RA – ankietowani przez SMC eksperci wskazali jako najwłaściwszy komparator połączenie typu FRC insuliny bazalnej i produktu Xultophy (insulina degludec + liraglutyd), - ograniczenie porównania pośredniego wynikające z niepełnego przełożenia charakterystyki pacjentów i terapii z ww. badania na populację szkodką, heterogeniczności między projektami badań, czasem ich trwania i populacji, - możliwość zmniejszenia liczby codziennych wstrzyknięć podskórnych dzięki zastosowaniu iGlarLixi w produkcie FRC przy równoczesnym ryzyku ograniczenia elastyczności przepisywania ocenianego leku, - zwiększone z uwagi na dostępność dwóch rodzajów wstrzykiwaczy ryzyko błędów w dawkowaniu, - wykazanie oszczędności związanych z refundacją iGlarLixi przy równoczesnym obniżeniu QALY. <i>Data wydania decyzji: 6 marca 2020 r.</i>
CIPM 2017/2018/2019* (Hiszpania)	leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2**	<u>Rekomendacja negatywna</u> <i>Uzasadnienie</i> CIMP uznaje proponowane przez wnioskodawcę warunki refundacji iGlarLixi za niekorzystne. <i>Data wydania rekomendacji: 6 listopada 2017 r.</i> <u>Wniosek rozpatrywany w ramach odwołania</u> CIMP proponuje, aby nie włączać iGlarLixi na listę leków finansowanych przez narodowy system ochrony zdrowia. <i>Data wydania rekomendacji: 31 stycznia 2018 r.</i> <u>Rekomendacja negatywna</u> <i>Uzasadnienie</i> CIMP podtrzymuje ocenę zaproponowanych porozumień i warunków finansowych związanych z refundacją iGlarLixi jako niekorzystnych. <i>Data wydania rekomendacji: 8 lutego 2019 r.</i>
PBAC 2018/2019 (Australia)	leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2 i niedostateczną kontrolowaną glikemią pomimo stosowania insuliny bazalnej	<u>Wniosek dotyczył stosowania iGlarLixi wraz z metforminą. Jako właściwy komparator wskazano leczenie obejmujące stosowanie insuliny glargine (raz dziennie), eksenatyd (5-10 µg, dwa razy dziennie) oraz metforminy.</u> <u>Rekomendacja negatywna</u> PBAC nie rekomenduje refundacji FRC iGlarLixi w leczeniu pacjentów z T2DM i niedostateczną kontrolą glikemii utrzymującą się pomimo przyjmowania insuliny bazalnej. <i>Uzasadnienie</i> Zaproponowane przez wnioskodawcę dawki równoważne nie zostały zaakceptowane przez PBAC, w związku z czym nie było podstaw do ustalenia ceny iGlarLixi zapewniającej efektywność kosztową jego stosowania. PBAC wskazuje ponadto na:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		• możliwość uwzględnienia iGlarLixi w praktyce klinicznej, co jednak może być obarczone ryzykiem stosowania leku poza proponowanym ograniczeniem przez pacjentów przyjmujących inne produkty zawierające insulinę glargine lub inne doustne leki przeciwcukrzycowe; istnieje także możliwość stosowania terapii podskórnej i przyjmowania dawek wyższych niż odpowiadające 60 jednostkom insuliny glargine, • ograniczenia przedstawionego porównania pośredniego wynikające z różnic między uwzględnionymi w nim badaniami LixiLan-L i GWCO, • niepewność deklarowanej przez wnioskodawcę porównawczej skuteczności iGlarLixi nie gorszej niż insuliny glargine, • nie gorszy profil bezpieczeństwa iGlarLixi w porównaniu do insuliny glargine, • zaproponowanie dawki równoważnej iGlarLixi określonej na podstawie średnich dawek dziennych leku z badań LixiLan-L i GWCO, • zastrzeżenia dotyczące proponowanych względnych dawek liksysenatydu i eksenatydu i ich niezgodność z wcześniejszymi dowodami analizowanymi przez PBAC, • prawdopodobne niedoszacowanie zużycia iGlarLixi, które powinno objąć także stosowanie leku poza wnioskowanym wskazaniem oraz przejęcie rynku wynikające z preferowania mniejszej ilości wkluć oraz niższego odsetka dopłaty pacjenta, • konieczność wyjaśnienia opisanych niepewności, dostarczenia dalszych dowodów potwierdzających skuteczność względem komparatorów i wspierających wybór proponowanych dawek względnych oraz konieczność przedstawienia RSS wraz z limitem wydatków (<i>cap</i>) <u>przy ponownym złożeniu wniosku</u>. <i>Data wydania rekomendacji: marzec 2018 r.</i> Rekomendacja negatywna PBAC nie rekomenduje refundacji FRC iGlarLixi w leczeniu pacjentów z T2DM i niedostateczną kontrolą glikemii utrzymującą się pomimo przyjmowania insuliny bazalnej. <i>Uzasadnienie</i> Zaproponowana przez wnioskodawcę cena leku jest nieakceptowalnie wysoka, biorąc pod uwagę resztkową niepewność co do deklarowanej nie-gorszości względem komparatorów oraz wskazanych dawek równoważnych. PBAC uznaje, że nie wykazano efektywności kosztowej oraz ocenia, iż nie występuje wysokie zapotrzebowanie na iGlarLixi z uwagi na dostępność innych refundowanych preparatów. PBAC wskazuje także na: • potencjalne praktyczne korzyści iGlarLixi dla pacjentów (ograniczenie liczby dziennych wstrzyknięć z trzech do jednego); zauważa równocześnie ograniczone możliwości dopasowania dawek insuliny glargine oraz potencjalną niższą skuteczność liksysenatydu w porównaniu z eksenatydem, • odpowiedź wnioskodawcy na zastrzeżenia co do nadmiernego zużycia produktu z uwagi na wygodę stosowania poprzez propozycję obniżenia maksymalnej liczby opakowań na jednej receptce z 5 do 1; wnioskodawca nie odniósł się do zarzutów dotyczących możliwego użycia leku poza wnioskowanym wskazaniem, • podtrzymanie swojej opinii o miejscu wnioskowanego produktu w schemacie terapii oraz właściwym doborze komparatorów wyrażonej w rekomendacji z marca 2018, • dodatkowe dowody z badania GetGoal-X porównującego liksysenatydu z eksenatydem, które w opinii instytucji nie wpływają na zmniejszenie niepewności dot. skuteczności klinicznej liksysenatydu, nie wspierając hipotezy <i>non-inferiority</i>, • brak uwzględnienia w ponownie złożonym wniosku dodatkowych danych klinicznych wskazujących na nie gorszą skuteczność iGlarLixi vs insulina glargine + eksenatydu, • podtrzymanie opinii z marca 2018 dot. nie gorszego bezpieczeństwa iGlarLixi w porównaniu do insuliny glargine z eksenatydem, • zastrzeżenia co do dawek równoważnych, zmniejszonych w stosunku do dawek rozważanych w poprzednim wniosku, • uwzględnienie w nowej analizie zastosowania iGlarLixi w latach 1-3 u pacjentów, którzy w latach 1-3 oszacowań stosowaliby insulinę bazalną i sulfonilomocznik, poprawę szacowania wielkości populacji docelowej oraz cen aktualnie finansowanych leków, • niedostateczne uzasadnienie wzrostu kosztów dla systemu ochrony zdrowia w ciągu 6 lat analizy uwzględniającej zmniejszone ceny leku Suliqua wynikające ze zmienionych dawek równoważnych – biorąc po uwagę niewielkie potencjalne korzyści płynące z redukcji liczby podań oraz ograniczenie w postaci ograniczonej elastyczności dawkowania i możliwie niższej skuteczności liksysenatydu w porównaniu do eksenatydu,

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		- wnioskodawca nie uwzględnił prośby PBAC o zaproponowanie działań na rzecz prawidłowego stosowania leku, - wnioskodawca nie spełnił prośby PBAC o zaproponowanie RSS z limitem wydatków (cap), - zasadność ewentualnej refundacji iGlarLixi po obniżeniu ceny z uwagi na niskie prawdopodobieństwo pojawienia się nowych dowodów potwierdzających nie gorszą skuteczność liksysenatydu względem eksenatydu. <i>Data wydania rekomendacji: marzec 2019 r.</i>
States legemiddelverk 2018* (Norwegia)	leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2	<u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> States legemiddelverk rekomenduje refundację iGlarLixi wyłącznie u dorosłych z cukrzycą typu 2, w połączeniu z metforminą, jeśli stosowanie metforminy z insuliną bazową lub GLP-1RA nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii. Decyzja dotyczy pacjentów, u których najwyższa tolerowana dawka metforminy nie pozwala na kontrolę poziomu glukozy. Informacja o warunkach refundacji powinna być zamieszczona we wszystkich materiałach marketingowych leku Suliqua. Cena produktów została ustalona tak, aby dzienny koszt stosowania iGlarLixi nie przekraczał kosztów leczenia stosowanymi osobno preparatami insuliny bazalnej (Insulatard FlexPen 100 IU/ml) oraz liksysenatydu (Lyxumia 20 µg). Uzasadnienie Skuteczność i bezpieczeństwo iGlarLixi oceniano w dwóch badaniach RCT. Wykazano istotną przewagę iGlarLixi w zakresie obniżania poziomu HbA_{1c} oraz w niektórych drugorzędowych punktach końcowych w porównaniu do insuliny glargine oraz insuliny glargine i liksenatydu podawanych osobno. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących iGlarLixi z dostępnymi komparatorami wnioskodawca oparł analizy na porównaniu pośrednim zestawiającym wyniki badań LixiLan-L (iGlarLixi vs insulina glargine) oraz GetGoal-L (insulina bazalna + liksysenatyd vs insulina bazalna). Norweska agencja zwraca równocześnie uwagę, że na skutek różnic w konstrukcji ww. badań porównywano dane dla pacjentów przyjmujących kilka odmiennych analogów insuliny, a wyniki przedłożonego porównania pośredniego dla skuteczności i bezpieczeństwa są niejednoznaczne. Agencja zaznacza, że jest to słaby punkt przedłożonej analizy, zakładającej równoważność insuliny glargine, insuliny detemir i insuliny bazalnej, co należy traktować z dużą ostrożnością. W norweskiej praktyce klinicznej dostępnym leczeniem jest połączenie insuliny bazalnej i analogu GLP-1. Liksysenatyd został wcześniej zrefundowany do użycia z insuliną bazalną u osób, u których stosowanie najwyższych tolerowanych dawek metforminy nie pozwala na uzyskanie wystarczającej kontroli glikemii. Biorąc pod uwagę opisane powyżej dowody i zastrzeżenia Legemiddelverk uznaje za wystarczająco prawdopodobne, że produkt Suliqua wykazuje nie gorszą skuteczność niż podawane w osobnych produktach insulina ludzka i liksysenatyd. Agencja podaje, że populacja docelowa i warunki objęcia refundacją dla iGlarLixi będą tożsame z tymi określonymi dla preparatu Xultophy (insulina degludec + liraglutyd). <i>Data wydania rekomendacji: 17 września 2018 r.</i>
TLV 2017* (Szwecja)	leczenie dorosłych z cukrzycą typu 2	<u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> TLV rekomenduje refundację iGlarLixi wyłącznie u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągnęli odpowiedniej kontroli glikemii, stosując metforminę i insulinę długodziałającą, jeśli leczenie analogiem GLP-1 jest uznane za odpowiednie. Wnioskodawca jest zobowiązany do wyraźnego informowania o niniejszym ograniczeniu we wszelkich materiałach marketingowych i informacyjnych. Uzasadnienie W badaniach klinicznych III fazy wykazano przewagę iGlarLixi nad insuliną glargine i liksysenatydem podawanymi osobno w zakresie obniżania poziomu HbA_{1c}. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących produkt Suliqua z produktami Abasaglar lub Lantus (insulina glargine) oraz Lyxumia (liksysenatyd) wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie, którego wyniki wskazują, że leczenie iGlarLixi jest związane z mniejszą liczbą udokumentowanych epizodów hipoglikemii w porównaniu do stosowanych w oddzielnych produktach insuliny glargine i liksysenatydu. W dostarczonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej przedstawiono dwa porównania: Suliqua vs Abasaglar + Lyxumia oraz Suliqua vs Insumal Basal + Lyxumia, co uzasadniono wcześniejszym wskazaniem przez TLV leku Lyxumia jako najbardziej efektywnego kosztowo analogu GLP-1 przeznaczonego do stosowania razem z insuliną bazalną oraz najniższymi kosztami refundacji produktu Abasaglar (spośród długodziałających analogów insuliny). Wyniki analizy dowodzą, że stosowanie leku Suliqua pozwala na uzyskanie większych efektów zdrowotnych przy niższych wydatkach dla obu przeprowadzonych porównań. TLV wskazuje równocześnie, że <u>najbardziej odpowiednim komparatorem jest produkt Xultophy (insulina degludec + liraglutyd)</u>, uznając za odpowiednie również kombinacje Abasaglar + Lyxumia oraz Insuman Basal + Lyxumia. Wnioskodawca dostarczył porównanie pośrednie obejmujące dane z trzech badań porównujących leki Suliqua i Xultophy, którego wyniki wskazują, że leczenie Xultophy prowadzi do istotnie większej

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		redukcji masy ciała. Stopień niepewności ww. porównania oceniono jednak jako wysoki z powodu różnic w konstrukcji badań i włączonych do nich populacji. Analiza ekonomiczna Suliqua vs Xultophy wskazuje, że wnioskowany lek jest tańszy i zapewnia mniejsze efekty zdrowotne. TLV przyjmuje jednak, że uwzględnienie w analizach przewagi w zakresie skuteczności dla Xultophy, droższego o 30-50% jest założeniem konserwatywnym, pozwalającym na zaakceptowanie niepewności oszacowań. <i>Data wydania rekomendacji: 26 października 2017 r.</i>

*Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

**W opiniach CIMP nie wyróżniono wnioskowanego wskazania do stosowania.

CDA-AMC/CADTH, Canada's Drug Agency- L'Agence des médicaments du Canada/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CIPM, Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios; FRC, preparat o stałej proporcji składników; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; GLP-1, glukagonopodobny peptyd 1; GLP-1RA, agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1; HAS, Haute Autorité de Santé; iGlarLixi, insulina glargine + liksysenatyd; Hb1Ac, hemoglobina glikowana; MET, metformina; QALY, lata życia skorygowane o jakość; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; RCT, badanie kliniczne z randomizacją; RSS, mechanizm dzielenia ryzyka; SMC, Scottish Medicines Consortium; TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, T2DM, cukrzyca typu2; µg, mikrogram; U, jednostka

8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania leku Suliqua (insulina glargine + liksysenatyd) ze środków publicznych w UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania, w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	NIE	ND	ND		
Belgia	NIE	ND	ND		
Bułgaria	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Chorwacja	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Cypr	NIE	ND	ND		
Czechy	NIE	ND	ND		
Dania	NIE	ND	ND		
Estonia	NIE	ND	ND		
Finlandia	NIE	ND	ND		
Francja	NIE	ND	ND		
Grecja	NIE	ND	ND		
Hiszpania	NIE	ND	ND		
Holandia	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Irlandia	NIE	ND	ND		
Islandia	NIE	ND	ND		
Liechtenstein	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Litwa	NIE	ND	ND		
Luksemburg	NIE	ND	ND		
Łotwa	NIE	ND	ND		
Malta	NIE	ND	ND		
Niemcy	NIE	ND	ND		
Norwegia	NIE	ND	ND		
Portugalia	NIE	ND	ND		
Rumunia	NIE	ND	ND		
Słowacja	NIE	ND	ND		
Słowenia	NIE	ND	ND		
Szwajcaria	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Szwecja	NIE	ND	ND		
Węgry	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		
Włochy	TAK	TAK	zgodnie z ChPL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Suliqua (iGlarLixi) jest refundowany w całym zakresie wskazań uwzględnionych w ChPL Suliqua, w 7 krajach UE i EFTA, tj. w Bułgarii, Chorwacji, Holandii, Liechtensteinie, Szwajcarii, Węgrzech i Włoszech.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartym instrumencie ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

9. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna (AKL)	Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków, 22.06.2026.
Analiza ekonomiczna (AE)	Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków, 22.06.2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków, 22.06.2026.
Analiza wpływu na budżet (AWB)	Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting. Kraków, 22.06.2026.
Odpowiedź na wym. min. 2026	Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksysenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Uzupełnienie wymagań minimalnych. HTA Consulting. Kraków, 22.06.2026.

Badania pierwotne i wtórne

RCT LixiLan-L	Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titrateable 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>Diabetes Care</i> . 2016 Nov;39(11):1972-1980. Erratum in: <i>Diabetes Care</i> . 2017 Jun;40(6):809.
	Wysham C, Bonadonna RC, Aroda VR, et al. Consistent findings in glycaemic control, body weight and hypoglycaemia with iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide titrateable fixed-ratio combination) vs insulin glargine across baseline HbA1c, BMI and diabetes duration categories in the LixiLan-L trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2017 Oct;19(10):1408-1415.
	ClinicalTrials.gov ID NCT02058160. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes (LixiLan-L). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02058160 [dostęp 11.06.2026]
RCT LixiLan-O	Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a Titrateable 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. <i>Diabetes Care</i> . 2016 Nov;39(11):2026-2035. Erratum in: <i>Diabetes Care</i> . 2017 Jun;40(6):809.
	Davies MJ, Leiter LA, Guerci B, Grunberger G, et al. Impact of baseline glycated haemoglobin, diabetes duration and body mass index on clinical outcomes in the LixiLan-O trial testing a titrateable fixed-ratio combination of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) vs insulin glargine and lixisenatide monocomponents. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2017 Dec;19(12):1798-1804.
	ClinicalTrials.gov ID NCT02058147. Efficacy and Safety of Insulin Glargine/ Lixisenatide Fixed Ratio Combination Compared to Insulin Glargine Alone and Lixisenatide Alone on Top of Metformin in Patients With T2DM (LixiLan-O). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02058147 [dostęp 11.06.2026]
Haluzik 2024	Haluzík M, Al-Sofiani ME, Cheng AYY, Lauand F, Melas-Melt L, Rosenstock J. Time-in-range derived from self-measured blood glucose in people with type 2 diabetes advancing to iGlarLixi: A participant-level pooled analysis of three phase 3 LixiLan randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2024 Nov;26(11):5046-5055.
RCT Soli-D	Liu M, Gu W, Chen L, Li Y, Kuang H, et al. The efficacy and safety of iGlarLixi versus IDegAsp in Chinese people with type 2 diabetes suboptimally controlled with oral antidiabetic drugs: The Soli-D randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2024 Sep;26(9):3791-3800.
	ClinicalTrials.gov ID NCT05413369i. GlarLixi vs IDegAsp in Chinese Participants After OAD(s). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05413369 [dostęp 30.06.2026]
RCT Soli-Mix	Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, Mohan V, 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. <i>Diabetes Care</i> . 2021 Jun 28;44(10):2361–70.
	Polonsky WH, Giorgino F, Rosenstock J, et al. Improved patient-reported outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in people with type 2 diabetes in the SoliMix trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2022 Dec;24(12):2364-2372.
	EudraCT Number 2017-003370-13 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003370-13/results [dostęp 30.06.2026]

RCT IDEAL	Novodvorský P, Thieme L, Laňková I, et al. Insulin therapy DE-intensification with iGlarLixi: A phase 4, open-label, parallel-group randomised controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2026 Mar;28(3):1817-1825. ClinicalTrials.gov ID NCT04945070. Insulin therapy de-intensification with iGlarLixi (IDEAL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04945070 [dostęp 30.06.2026]
RWD Soli De-escalation	Giorgino F, Taybani Z, Cheng A, Tebaibia A, et al. A real-world study assessing the efficacy and safety of switching from basal bolus insulin therapy to once daily iGlarLixi in people with type 2 diabetes mellitus: soli de-escalation. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2025 Nov;229:112945.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE 2026	Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Hirsch IB, Hoang TD, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Ooi CP, Padilla BI, Schulman-Rosenbaum R, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for Management of Adults With Type 2 Diabetes - 2026 Update. <i>Endocr Pract.</i> 2026 Apr;32(4):473-518. doi: 10.1016/j.eprac.2026.01.006. Epub 2026 Mar 17. PMID: 41842862. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2026. <i>Diabetes Care</i> 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S1–S5. https://doi.org/10.2337/dc26-SINT . https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S1/163916/Introduction-and-Methodology-Standards-of-Care-in (dostęp: 09.07.2026)
ADA 2026	American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2026. <i>Diabetes Care</i> 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S150–S165. https://doi.org/10.2337/dc26-S007 . https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S150/163922/7-Diabetes-Technology-Standards-of-Care-in (dostęp: 09.07.2026) American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. <i>Diabetes Care</i> 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S166–S182. https://doi.org/10.2337/dc26-S008 https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S166/163915/8-Obesity-and-Weight-Management-for-the-Prevention (dostęp: 09.07.2026) American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. <i>Diabetes Care</i> 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S183–S215. https://doi.org/10.2337/dc26-S009 . https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S183/163934/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment (dostęp: 09.07.2026)
ADA/EASD 2022	American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10008140/pdf/dci220034.pdf (dostęp: 10.06.2026)
APC 2024	American College of Physicians. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. <i>Clinical Guidelines.</i> 19 April 2024. https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-2788 (dostęp: 10.06.2026)
BMJ 2025	British Medical Journal. Rapid Recommendations. Cardiovascular, kidney related, and weight loss effects of therapeutics for type 2 diabetes: a living clinical practice guideline. <i>BMJ</i> 2025;390:e082071 http://doi.org/10.1136/bmj-2024-082071 . https://www.bmj.com/content/bmj/390/bmj-2024-082071.full.pdf
CDA-AMC/CADTH 2019	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Insulin Glargine and Lixisenatide (Soliqua — Sanofi-Aventis Canada Inc.). January 3, 2019. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0564%20Soliqua%20-%20CDEC%20Final%20%20Recommendation%20January%203%2C%202019%20for%20posting.pdf (dostęp: 10.06.2026)
CIMP 2017	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Nota informativa de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 177 de 6 de noviembre de 2017. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_177_web.pdf (dostęp: 10.06.2026)
CIMP 2018	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Nota informativa de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 179 de 31 de enero de 2018. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_179_web.pdf (dostęp: 10.06.2026)

- CIMP 2019 Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Nota informativa de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 188 de 8 de febrero de 2019. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_1882_web.pdf (dostęp: 10.06.2026)
- DC 2018 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Sherifali D, Rabi D, Houlden R. Methods. 2018 Clinical Practice Guidelines. Canadian Journal of Diabetes, Volume 42, Supplement 1, 2018, Pages S6-S9. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.002> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1499267117308122> (dostęp: 10.06.2026)
- DC 2024 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group; Butalia S, Bajaj HS, Jain R, Leung K, Mansell K, Reichert SM, Senior P, Shah BR. The User's Guide to the Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults---2024 Update. Can J Diabetes. 2024 Oct;48(7):425-430. doi: 10.1016/j.jcjd.2024.08.003. PMID: 39550177.
- EASD/ADA 2026 Bruttomesso, D., Petrie, J.R., Evans, M. et al. Challenges in and opportunities for individualising diabetes technology: a position statement by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. Diabetologia 69, 1393–1412 (2026). <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06651-9>
- G-Ba 2020 Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) of 15 October 2020 on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Insulin Glargine/Lixisenatide (New Therapeutic Indication: (Type 2 Diabetes Mellitus, Combination with Metformin and with SGLT-2 Inhibitors)) <https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4495/2020-10-15-AM-RL-XII-Insulin-glargin-Lixisenatid-D-539-EN.pdf> (dostęp: 10.06.2026)
- HAS 2018 Haute Autorité de Santé. Transparency Committee opinion summary. Suliqua (insulin glargine/lixisenatide), antidiabetic. July 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/suliqua_summary_ct16640_en_def.pdf (dostęp: 10.06.2026)
- HAS 2021 Haute Autorité de Santé. Transparency committee Summary. 21 July 2021. Dulaglutide, Trulicity 0.75 mg, 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg solution for injection. Exenatide, Byetta 5 µg, 10 µg solution for injection; Bydureon 2 mg powder and solvent for solution for infusion. Liraglutide, Victoza 6 mg/mL solution for injection. Liraglutide/insulin degludec, Xultophy 100 units/mL solution for injection. Lixisenatide, Lyxumia, 10 µg, 20 µg solution for injection. Lixisenatide/insulin glargine, Suliqua 100 units/mL+ 33 micrograms, 100 units/mL+50 micrograms solution for injection. Semaglutide, Ozempic 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg solution for injection, Rybelsus 3 mg, 7 mg, 14 mg tablets. Re-evaluation. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/suliqua_210721_summary_19188.pdf (dostęp: 10.06.2026)
- IDF 2025 International Diabetes Federation. IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes – 2025. <https://idf.org/t2d-cpr-2025>
- NHMRC 2024 National Health and Medical Research Council. 2024. Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes - Living Evidence for Diabetes Consortium. https://files.magicapp.org/guideline/1e07dd08-28f5-4dac-a165-7620c8c43371/published_guideline_7844-2_2.pdf (dostęp: 10.06.2026)
- NICE 2026 National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidance. Published: 2 December 2015. Last updated: 18 February 2026 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493> (dostęp: 10.06.2026)
- PBAC 2018 Pharmaceuticals Benefit Advisory Committee. 5.05. Insulin glargine with lixisenatide. Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 50 microgram per mL, 3 mL, 5. Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 33 microgram per mL, 3 mL, 5. Soliqua. Sanofi-Aventis. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/insulin-glargine-with-lixisenatide-psd-march-18%20.pdf> (dostęp: 10.06.2026)
- PBAC 2019 Pharmaceuticals Benefit Advisory Committee. 7.06. Insulin glargine with lixisenatide. Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 50 microgram per mL, 3 mL, 5. Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 33 microgram per mL, 3 mL, 5. Soliqua. Sanofi-Aventis. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/insulin-glargine-with-lixisenatide-psd-march-2019.pdf> (dostęp: 10.06.2026)
- PTD 2026 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą-2026. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Current Topics in Diabetes 2026; 6 (1): 1-172 DOI: <https://doi.org/10.5114/ctd/219306> <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-osob-z-cukrzyca-2026> (dostęp: 10.06.2026)

	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne Ocena dostępnych w Polsce systemów CGM pod kątem spełnienia kryteriów PTD. https://ptdiab.pl/images/aktualnosci/202607/1/cgm/PDF_2_WynikiOceny.pdf (dostęp: 10.06.2026)
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium. SMC2235 insulin glargine plus lixisenatide (Suliqua®), 100 units/mL plus 50 microgram/mL and 100 units/mL plus 33 micrograms/mL solution for subcutaneous injection in pre-filled pens. 06 March 2020 https://scottishmedicines.org.uk/media/5174/insulin-glargine-lixisenatide-suliqua-final-march-2020-amended-010420-for-website-2.pdf (dostęp: 10.06.2026)
States legemiddelverk 2018	Suliqua. Refusjonsvedtak https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/s/suliqua_t2d_2018.pdf (dostęp 10.06.2026)
TLV 2017	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Suliqua. Beslut. Datum 2017-10-26. Vår beteckning 1932/2017. https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2017-10-27-suliqua-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=suliqua (dostęp 10.06.2026)

Pozostałe publikacje

AWA_OT.4230.3.2022	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%. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/051/AWA/51_AWA_OT.4230.3.2022_Suliqua_21072022_BIP_REOPTR.pdf
ChPL Suliqua	Charakterystyka Produktu Leczniczego Suliqua (25.10.2024)
Osadnik 2023	Osadnik T, Nowak D, Osadnik K, Gierlotka M, Windak A, Tomasik T, Mastej M, Łabuz-Roszak B, Józwiak K, Lip GYH, Mikhailidis DP, Toth PP, Sattar N, Goławski M, Józwiak J, Banach M; LIPIDOGram Investigators. Association of body mass index and long-term mortality in patients from nationwide LIPIDOGram 2004-2015 cohort studies: no obesity paradox? <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2023 Nov 28;22(1):323. doi: 10.1186/s12933-023-02059-0. PMID: 38017465; PMCID: PMC10685602. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10685602/pdf/12933_2023_Article_2059.pdf (dostęp: 22.06.2026)
NFZ 2024	NFZ o zdrowiu. Otyłość i jej konsekwencje. Data publikacji: 14.10.2024. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/otylosc (dostęp: 22.06.2026)
PSD 2019	Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. 2019. Prawidłowa technika iniekcji insuliny a używanie igieł jednorazowych wśród pacjentów chorujących na cukrzycę. (dostęp: 22.06.2026)
PDS 2022	Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. 2022. Kampania edukacyjna „Od igły do bezpiecznej insulinoterapii”. https://diabetyk.org.pl/kampania-edukacyjna-od-igly-do-bezpiecznej-insulinoterapii/ (dostęp: 22.06.2026)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 72/2022 z dnia 2 sierpnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny 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%. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/051/REK/2022%2008%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%2072_2022%20Suliqua_publicacja_BIP_REOPTR.pdf
Stanowisko RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Suliqua (insulinum glarginum + lixisenatidum) 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%. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/051/SRP/U_30_201_01082022_s_69_Suliqua_Insulinum%20glarginum_Lixisenatidum_art_35.pdf

10. Załączniki

Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – dr n. med. Wojciech Matuszewski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii

Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – 