

**Liraglutyd (Victoza®)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z cukrzycą typu 2**

**Uzupełnienie analiz HTA względem
wymagań minimalnych**



Warszawa

lipiec 2017

Spis treści

1 Uwaga nr 1	4
2 Uwaga nr 2	5
3 Uwaga nr 3	7
4 Uwaga nr 4	10
5 Uwaga nr 5	12
6 Uwaga nr 6	13
7 Uwaga nr 7	14
8 Uwaga nr 8	19
9 Uwaga nr 9	20
10 Uwaga nr 10.....	24
11 Uwaga nr 11.....	25
12 Uwaga nr 12.....	26
13 Uwaga nr 13.....	29
14 Komentarz.....	30
Spis tabel.....	31
Piśmiennictwo	32

1 Uwaga nr 1

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej i w analizie wpływu na budżet przyjęto ceny dla komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia [REDACTED] 2017, podczas gdy na dzień złożenia wniosku obowiązywało Obwieszczenie z dnia [REDACTED] 2017 r. Ponadto udziały leków w rynku oszacowano na podstawie komunikatu DGL za okres [REDACTED], podczas gdy dostępne były także dane za [REDACTED].”

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto podkreślić należy, że ceny i warunki refundacji komparatorów (insuliny glargine, insuliny NPH) są identyczne w obydwu obwieszczeniach.

Brak uwzględnienia danych refundacyjnych dotyczących [REDACTED] ma pomijalny wpływ na ostateczne wyniki oszacowań i tym bardziej na wnioskowanie. Dane sprzedażowe NFZ wykorzystywane były przede wszystkim w wyznaczeniu ważonego kosztu poszczególnych substancji czynnych. W analizie oszacowań tych dokonano na podstawie danych z całego roku kalendarzowego. Dodanie danych z jednego miesiąca nie wpłynie na wyznaczoną średnią. Dane NFZ opublikowane zostały w momencie finalizacji analiz HTA. Ich uwzględnienie w analizie wymagałoby ponownego wykonania wszystkich symulacji w modelu CORE. Ze względu na brak stałej daty publikacji danych refundacyjnych nie jest możliwe takie zaplanowanie pracy nad raportem, aby istniała gwarancja uwzględnienia w raporcie najaktualniejszych danych w tym zakresie. Jest to związane z wydłużonym procesem przeliczania wyników w oparciu o zewnętrzny model (w którym analizy są kolejgowane i mogą trwać kilka dni) i czasem koniecznym do uwzględnienia danych w raporcie. Podkreślić należy jednak, że podejście zastosowane w analizie nie prowadzi do jakiegokolwiek błędu oszacowania.

2 Uwaga nr 2

„Analiza Kliniczna (AKL) nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: AKL nie zawiera oceny jakości badań według Cochrane włączonych do przeglądu.”

Poniżej przedstawiono ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg skali Cochrane, zgodnie z najnowszymi wytycznymi HTA.

Tab. 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w g Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
LEAD-5	niskie*	niskie	niskie		niskie	niskie	niskie
EAGLE	niskie**	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie

*system telefoniczny lub internetowy; ** randomizacja w warstwowa względem ośrodków.

Legenda*:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, je dnak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- **Selektywne raportowanie**
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- **Ogólna jakość**
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

3 Uwaga nr 3

„Opis metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust.3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie podano wartości wejściowych dla drugorzędowego punktu końcowego – częstości rytmu serca oraz nie podano czy uzyskane zmiany dotyczące wpływu na układ sercowo-naczyniowy były w efekcie korzystne czy niekorzystne dla pacjentów.”

We włączonych do analizy badaniach pierwotnych tylko w badaniu EAGLE wskazano wartości początkowe dla drugorzędowego punktu końcowego – częstości rytmu serca (wartości te wskazano poniżej w pkt 2). W badaniu LEAD-5 nie podano wartości wejściowych dla częstości rytmu serca (pkt. 1).

W przypadku porównania z insuliną glargine, liraglutyd zapewniał istotnie statystycznie większą redukcję SBP, jednocześnie powodując wzrost częstości rytmu serca. Nie można jednoznacznie określić czy uzyskane zmiany były w efekcie korzystne czy niekorzystne dla pacjentów.

1. LEAD-5 - chorzy po nieskuteczności MET + SUL – wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP (wzrost SBP w grupie GLA) oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA (odpowiednio: MD=-4,51 mmHg [95% CI: -6,82; -2,20], $p < 0,05$ oraz MD=2,54 [95% CI: 1,10; 3,98], $p < 0,05$). Zmiany DBP były porównywalne w obu grupach.

Tab. 2. Wyniki porównania skuteczności liraglutylu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA, MD [95% CI] *
Zmiana SBP, mmHg	LIR 1,8 mg	230	-3,97 (19,61)	-4,51 [-6,82; -2,20]
	GLA	232	0,54 (19,95)	
Zmiana DBP, mmHg	LIR 1,8 mg	230	bd	ns
	GLA	232	bd	
Częstość rytmu serca, uderzenia/min – wartość początkowa	LIR 1,8 mg	230	bd	bd
	GLA	232	bd	
Częstość rytmu	LIR 1,8 mg	230	2,62 (bd)	2,54 [1,10; 3,98]

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA, MD [95% CI] *
serca, uderzenia/min zmiana	GLA	232	0,08 (bd)	

DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); *wyniki na podstawie analizy kowariancji (ANCOVA).

2. EAGLE - chorzy po nieskuteczności MET +/- SUL/ DPP-4/glinidów - wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W grupie LIR 1,8 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP niż w grupie GLA (odpowiednio MD=-3,20 mmHg [95% CI: -4,99; -1,41], p=0,0005), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe (MD=-3,00 mmHg [95% CI: -4,75; -1,25], p=0,0008). Wartość końcowa DBP była istotnie statystycznie niższa w grupie LIR niż GLA (MD=-2,00 mmHg [95% CI: -3,13; -0,87], p=0,0005), jednak zmiany między punktem końcowym a początkowym nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

W grupie GLA obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję częstości rytmu serca niż w grupie LIR 1,8 mg (odpowiednio MD=3,10 [95% CI: 1,91; 4,29], p<0,00001), uzyskując istotnie statystycznie niższe wartości końcowe w grupie GLA (MD=3,10 [95% CI: 1,75; 4,25], p<0,00001).

Niewielkie zmiany częstość rytmu serca mogą być elementem wspólnym dla wszystkich leków z grupy analogów GLP-1. Dla liraglutyd, podobnie jak dla innych leków z tej grupy, zostały one wskazywane w ramach działań niepożądanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tab. 3. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów - wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA*	
				MD [95% CI]	p
Zmiana SBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	-3,1 (13,6)	-3,20 [-4,99; -1,41]	0,0005
	GLA	489	-0,1 (15,0)		
Wartość końcowa SBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	129 (14)	-3,00 [-4,75; -1,25]	0,0008
	GLA	489	132 (14)		

Punkt końcowy	Interwencja	N	Zmiana (SD)	LIR 1,8 mg vs GLA*	
				MD [95% CI]	p
Zmiana DBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	-0,9 (8,8)	-0,60 [-1,79; 0,59]	ns
	GLA	489	-0,3 (10,2)		
Wartość końcowa DBP, mmHg	LIR 1,8 mg	489	78 (9)	-2,00 [-3,13; -0,87]	0,0005
	GLA	489	80 (9)		
Częstość rytmu serca, uderzenia - wartość początkowa/min	LIR 1,8 mg	489	76 (10)	<u>0,00 [-1,25; 1,25]</u>	ns
	GLA	489	76 (10)		
Częstość rytmu serca, uderzenia - zmiana/min	LIR 1,8 mg	489	2,6 (9,6)	<u>3,10 [1,91; 4,29]</u>	<u><0,00001</u>
	GLA	489	-0,5 (9,4)		
Częstość rytmu serca, uderzenia - wartość końcowa/min	LIR 1,8 mg	489	78 (10)	<u>3,00 [1,75; 4,25]</u>	<u><0,00001</u>
	GLA	489	75 (10)		

DBP - ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*); SBP - ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); *obliczenia własne.

4 Uwaga nr 4

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust.3 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie wskazano wszystkich komunikatów opublikowanych na dzień złożenia wniosku.”

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu liraglutynu i wybranych komparatorów nadesłanych do **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)** w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

Komunikaty **Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency)** z dnia **26.03.2013 r.** oraz **agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration)** z dnia **14.03.2013 r.** wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki i przedrakowych zmian komórkowych, zwanych metaplastją kanału trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2, którzy byli leczeni preparatami z grupy **GLP-1** i **inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4)**.

Wnioski te opierają się na zbadaniu niewielkiej liczby próbek tkanek trzustkowych uzyskanych od dawców narządów z cukrzycą i bez cukrzycy, którzy zmarli z przyczyn innych niż cukrzyca. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) oraz Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) obecnie badają informacje dostarczone przez naukowców w celu określenia potrzeby podjęcia dalszych działań regulacyjnych.

Pomimo tego nie zmieniono zaleceń dotyczących stosowania tych leków i nie ma potrzeby, aby pacjenci przestali przyjmować te leki. Pracownicy służby zdrowia powinni nadal przepisywać te leki zgodnie z informacjami o produkcie.

Wpływ na trzustkę stwierdzono jako potencjalne ryzyko w przypadku leków z grupy **GLP-1** i **DPP-4**, podczas początkowej oceny związanej z uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ze względu na ich mechanizm działania i rzadkie przypadki zapalenia trzustki, które zostały zidentyfikowane, zostały zgłoszone. Ostrzeżenia dla pacjentów i pracowników służby zdrowia są zawarte w informacjach o produktach dotyczących wszystkich tych leków. Ponadto plany zarządzania ryzykiem tych leków nakazują posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uważne monitorowanie działań niepożądanych wpływających na trzustkę.

Prowadzone są również starania mające na celu zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych z niezależnych centrów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej. Badanie SAFEGUARD, finansowane przez Komisję Europejską, przeprowadzonego w ramach Europejskiej Sieci Centrów Farmakoepidemiologii i Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ENCePP), analizuje różne dowody związane z wpływem poszczególnych leków z grupy GLP-1, które zostały dopuszczone przed 2011 r. na wystąpienie zapalenia trzustki.

Istotny wpływ leków z grupy GLP-1 na choroby trzustki nie został potwierdzony w kolejnych obserwacjach. Zgodnie z ChPL, w czasie długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Victoza® odnotowano niewiele (<0,2%) przypadków ostrego zapalenia trzustki. Zapalenie trzustki odnotowano również po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Ponadto podkreślić należy, że w roku 2014 agencje EMA oraz FDA wydały wspólne stanowisko w powyższym aspekcie bezpieczeństwa, w którym na podstawie szeregu badań obserwacyjnych stwierdzają:

Obie agencje zgadzają się, że twierdzenia dotyczące związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem leków inkretynowych a zapaleniem lub rakiem trzustki, prezentowane ostatnio w literaturze naukowej i mediach, nie są zgodne z aktualnymi danymi.

FDA i EMA uważają, że aktualna wiedza odzwierciedlona jest adekwatnie w informacjach o produktach lub na etykietach, oraz planowane jest dalsze ujednoczenie pomiędzy produktami.

Pomimo, że całość przeanalizowanych danych daje gwarancję, zapalenie trzustki będzie nadal rozważane jako ryzyko związane ze stosowaniem tych leków dopóki nie będzie dostępna większa liczba danych; obydwie agencje będą nadal badały doniesienia dotyczące bezpieczeństwa.¹

5 Uwaga nr 5

„Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wyniki przedstawione w modelu CORE Diabetes Model są rozbieżne z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej oraz w pliku .xls [REDACTED]”

Wyniki przedstawione w modelu CORE Diabetes Model są zgodne z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej oraz w pliku .xls [REDACTED]

Dla analizy podstawowej są to odpowiednio wyniki symulacji o następujących nazwach:

- Dla porównania liraglutytu z insuliną NPH:
 - Analiza z RSS, perspektywa NFZ: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI \geq 35_NFZ_RSS_2017_BMI_to_baseline;
 - Analiza z RSS, perspektywa wspólna: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI \geq 35_NFZ i pacjenta_RSS_2017_BMI_to_baseline;
 - Analiza bez RSS, perspektywa NFZ: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI \geq 35_NFZ_bez_RSS_2017_BMI_to_baseline;
 - Analiza bez RSS, perspektywa wspólna: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI \geq 35_NFZ i pacjenta_bez_RSS_2017_BMI_to_baseline;
- Dla porównania liraglutytu z długodziałającymi analogami insuliny:
 - Analiza z RSS, perspektywa NFZ: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs GLA_BMI \geq 35_NFZ_RSS_2017_BMI_to_baseline;
 - Analiza z RSS, perspektywa wspólna: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs GLA_BMI \geq 35_NFZ i pacjenta_RSS_2017_BMI_to_baseline;
 - Analiza bez RSS, perspektywa NFZ: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs GLA_BMI \geq 35_NFZ_bez_RSS_2017_BMI_to_baseline;
 - Analiza bez RSS, perspektywa wspólna: HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs GLA_BMI \geq 35_NFZ i pacjenta_bez_RSS_2017_BMI_to_baseline.

Ponadto szczegółowe nazwy symulacji dla poszczególnych scenariuszy umieszczono w załączonym pliku Excel.

6 Uwaga nr 6

„Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie podstawowej przyjęto nieprawidłowy próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (125955 zł/QALY zamiast 130 002 zł/QALY).”

Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej oraz w pliku .xls [REDAKTOWANE] są prawidłowe, z uwzględnieniem aktualnie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a więc 130 002 PLN/QALY.

Szczegółowe zestawienie nazw symulacji umieszczono w załączonym pliku Excel.

7 Uwaga nr 7

„Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- a) *W sposób niewystarczający uzasadniono przyjęcie założenia, zgodnie z którym liraglutyd lub komparator podaje się przez 5 lat u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi;*
 - b) *Nie uzasadniono przyjęcia w modelu zawierających się w sobie stanów zdrowia, tj. dlaczego oprócz użyteczności dla ciężkiej i łagodnej glikemii, przyjęto także rozróżnienie na podtypy w zakresie tych parametrów (tj. łagodna hipoglikemia dzienna i nocna oraz ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej i medycznej)."*
- a) W analizie założono, że przez okres 5 lat pacjenci będą leczeni za pomocą liraglutylu lub komparatora, w skojarzeniu z dwoma OAD, po czym leczenie pacjenta intensyfikowane będzie poprzez zamianę dotychczasowej terapii na leczenie insuliną w dawce 40 jednostek międzynarodowych na dzień (ang. *International Unit daily*, IU/d; terapia taka sama w każdym z analizowanych ramion). Ścieżka zintensyfikowanego leczenia jest bardziej realistycznym odzwierciedleniem leczenia w porównaniu do terapii przez całe życie. 5-letni okres do przejścia na insulinoterapię jest przybliżeniem naturalnego przebiegu choroby.² Zastosowane podejście jest zgodne z zastosowanym w analizie złożonej do NICE.³ Z uwagi na niepewność parametru i brak danych typu RWE, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto, że zmiana leczenia liraglutylem lub komparatorem nastąpi po 2 latach. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem intensyfikacji leczenia po 2 latach są bardziej korzystne dla liraglutylu niż wyniki analizy podstawowej (obserwowano spadek współczynnika ICUR o 63-64% w porównaniu do analizy podstawowej). Dodatkowo poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem intensyfikacji leczenia po 8 latach, które wskazują wzrost na współczynnika ICUR o 48-49% w porównaniu do analizy podstawowej. Niezależnie od testowanej długości stosowania interwencji i komparatora (2 lata, 5 lat i 8 lat), liraglutyd stanowi terapię opłacalną w docelowej populacji chorych w porównaniu z insuliną NPH oraz długodziałającymi analogami insuliny.

Liraglutyd vs insulina NPH

Analiza z RSS

Tab. 4. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	████	████	████	████	████	████	████

Tab. 5. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	████	████	████	████	████	████	████

Analiza bez RSS**Tab. 6. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.**

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 7. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	■	■	■	■	■	■	■
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	■	■	■	■	■	■	■
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	■	■	■	■	■	■	■

Liraglutyd vs LAA

Analiza z RSS

Tab. 8. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długo działające analogi insuliny. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	■	■	■	■	■	■	■
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	■	■	■	■	■	■	■
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 9. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	████	████	████	████	████	████	████

Analiza bez RSS**Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa w NFZ. Analiza bez RSS.**

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	████	████	████	████	████	████	████

Tab. 11. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	████	████	████	████	████	████	████
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	████	████	████	████	████	████	████

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Czas do zmiany leczenia 8 lat (SA3a)	■	■	■	■	■	■	■

b) Jest to założenie autorów modelu CORE, które służy jak najbardziej dokładnemu uwzględnieniu ważnych powikłań leczenia cukrzycy. Zróżnicowanie typów hipoglikemii odpowiada klinicznemu zróżnicowaniu i możliwym różnym konsekwencją zmian częstości poszczególnych typów epizodów. Powyższy podział odzwierciedlany jest również najczęściej w raportowaniu punktów końcowych w badaniach klinicznych. W związku z powyższym takie założenie twórców modelu CORE wydaje się w pełni uzasadnione. Podkreślić należy, że model ten był stosowany wielokrotnie w raportach HTA ocenianych przez AOTMiT, m. in. w przypadku wniosków refundacyjnych dla insulin glargine i detemir, które znajdują się w wykazie leków refundowanych.

8 Uwaga nr 8

„Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dokument elektroniczny dołączony do analizy ekonomicznej nie umożliwia w prosty sposób weryfikacji obliczeń zarówno w analizie podstawowej, jak i analizie wrażliwości. W szczególności niemożliwa jest weryfikacja włączonych do modelu danych kosztowych oraz danych dotyczących dawkowania (treatment algorithm oraz treatment cost group).”

Cechą charakterystyczną modelu CORE Diabetes Model jest fakt uwzględnienia **rocznych kosztów terapii i rocznych kosztów leczenia powikłań**. Dane kosztowe jednostkowe, wraz z dawkowaniem leków i szczegółowymi obliczeniami zostały dołączone w osobnym pliku .xls ([REDACTED]). Arkusz z danymi jednostkowymi pozwala na przejrzyste przedstawienie kosztów uwzględnionych w analizie.

Załączony arkusz Excel umożliwia przeprowadzenie kalkulacji przy wstawieniu dowolnych wartości, a następnie uwzględnieniu w modelu CORE tak wyliczonych parametrów. Taki sposób prezentacji parametrów wynika z charakterystyki modelu CORE, który jest wielokrotnie zwalidowanym narzędziem wykorzystywanym także w innych raportach HTA ocenianych przez AOTMiT.

9 Uwaga nr 9

„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości nie testowano wielkości dawki podawanej pacjentom w ramieniu komparatora przez okres 5 lat.”

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości po uwzględnieniu zmiany dawki komparatora o $\pm 20\%$. W analizie, z uwagi na brak innych danych, przyjęto, że skuteczność komparatora w analizowanych dawkach będzie jednakowa, odpowiadająca skuteczności obserwowanej w badaniu LEAD-5 dla insuliny glargine w średniej dawce 24 IU.

Zmiana dawki komparatora o $\pm 20\%$ (SA10 i SA11) związana była ze zmianą współczynnika ICUR o 3-7% w porównaniu do analizy podstawowej (patrz tabele poniżej).

Liraglutyd vs insulina NPH

Analiza z RSS

Tab. 12. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	■	■	■	■	■	■	■
NPH 19,2 IU (SA10)	■	■	■	■	■	■	■
NPH 28,8 IU (SA11)	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 13. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	■	■	■	■	■	■	■
NPH 19,2 IU (SA10)	■	■	■	■	■	■	■
NPH 28,8 IU (SA11)	■	■	■	■	■	■	■

Analiza bez RSS**Tab. 14. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.**

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)							
NPH 19,2 IU (SA10)							
NPH 28,8 IU (SA11)							

Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		Insulina NPH		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)							
NPH 19,2 IU (SA10)							
NPH 28,8 IU (SA11)							

Liraglutyd vs LAAAnaliza z RSS**Tab. 16. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długo działające analogi insuliny. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.**

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)							
LAA 19,2 IU (SA10)							

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
LAA 28,8 IU (SA11)	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa w spólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	■	■	■	■	■	■	■
LAA 19,2 IU (SA10)	■	■	■	■	■	■	■
LAA 28,8 IU (SA11)	■	■	■	■	■	■	■

Analiza bez RSS

Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)	■	■	■	■	■	■	■
LAA 19,2 IU (SA10)	■	■	■	■	■	■	■
LAA 28,8 IU (SA11)	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długo działające analogi insuliny. Perspektywa w spółna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.

Scenariusz	Liraglutyd		LAA		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa (BC)							
LAA 19,2 IU (SA10)							
LAA 28,8 IU (SA11)							

10 Uwaga nr 10

„Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w modelu CORE Diabetes Model są rozbieżne z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej oraz w pliku .xls (██████████).”

Wyniki przedstawione w modelu CORE Diabetes Model są zgodne z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej oraz w pliku .xls (██████████).

Dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości są to wyniki symulacji przeprowadzone w dniach ██████████ 2017 r. Przykładowo, dla porównania liraglutylu z insuliną NPH w przypadku analizy z perspektywy NFZ z RSS, są to odpowiednio:

- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_populacja całkowita_NFZ_RSS_2017_BMI_to_baseline;
- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,8 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_2017_BMI_to_baseline;
- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_2years_switch_2017_BMI_to_baseline;
- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_complications+10%_2017_BMI_to_baseline;
- HQ-LEAD5-PL-HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_complications-10%_2017_BMI_to_baseline;
- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_discount rates 0/0%_2017_BMI_to_baseline;
- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_utility 0_2017_BMI_to_baseline_corr;
- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_utility Beaudet 2014_2017_BMI_to_baseline;
- HQ-LEAD5-PL-LIR 1,2 vs NPH_BMI>=35_NFZ_RSS_time horizon 20 years_2017_BMI_to_baseline.

Ponadto nazwy symulacji zostały wyszczególnione w załączonym pliku Excel.

11 Uwaga nr 11

„Analiza wpływu na budżet (BIA) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie wyjaśniono założeń, na podstawie których dokonano oszacowań populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12 Uwaga nr 12

„Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

- a) Wyniki analizy wpływu na budżet oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe pochodzące z państw, w których warunki refundacji są zbliżone do wnioskowanych. Dane z Finlandii są odstające od reszty, więc w ramach analizy wrażliwości należałoby oszacować sprzedaż bez uwzględnienia danych z Finlandii.
- b) Brak wariantu, w którym uwzględniono refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia. Na liście tej znajdują się metformina i insuliny bazowe, stąd istnieje prawdopodobieństwo, że wnioskowana interwencja również się tam znajdzie. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariantcie oszacowań.”

- a) Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem danych sprzedażowych po wykluczeniu danych z Finlandii (wariant G analizy wrażliwości). W tabelach przedstawiono obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym i wariantcie G analizy wrażliwości (oszczędności budżetowe w przypadku analizy z perspektywy chorych), a także różnice pomiędzy tymi wartościami. Wartości ujemne różnic obciążeń budżetowych oznaczają, że wariant G analizy wrażliwości jest bardziej korzystny niż scenariusz podstawowy. Dane z Finlandii są jednak zbliżone do danych z Bułgarii w dwóch pierwszych latach od wprowadzenia finansowania liraglutytu, a więc w okresie uwzględnionym w szacowaniu populacji docelowej analizy.

Analiza z RSS

Tab. 20. Wyniki dla wariantu G (perspektywa NFZ z RSS).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	████████	████████
Obciążenia budżetowe dla wariantu G analizy wrażliwości, PLN	████████	████████
Różnica (do datkow e obciążenia budżetowe), PLN	████████	████████

Tab. 21. Wyniki dla wariantu G (perspektywa w spólna z RSS).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	████████	████████
Obciążenia budżetowe dla wariantu G analizy wrażliwości, PLN	████████	████████
Różnica (do datkowe obciążenia budżetowe), PLN	████████	████████

Tab. 22. Wyniki dla wariantu G (perspektywa chorych).

	I rok	II rok
Oszczędności budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	████████	████████
Oszczędności budżetowe dla wariantu G analizy wrażliwości, PLN	████████	████████
Różnica (do datkowe oszczędności budżetowe), PLN	████████	████████

Analiza bez RSS

Tab. 23. Wyniki dla wariantu G (perspektywa NFZ bez RSS).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	████████	████████
Obciążenia budżetowe dla wariantu G analizy wrażliwości, PLN	████████	████████
Różnica (do datkowe obciążenia budżetowe), PLN	████████	████████

Tab. 24. Wyniki dla wariantu G (perspektywa w spólna bez RSS).

	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe w scenariuszu podstawowym, PLN	████████	████████
Obciążenia budżetowe dla wariantu G analizy wrażliwości, PLN	████████	████████
Różnica (do datkowe obciążenia budżetowe), PLN	████████	████████

[REDACTED]

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia i ekspertów klinicznych podanymi w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla insuliny (Abasaglar; Nr: OT.4350.13.2016)⁴ populacja chorych z cukrzycą typu 2 po 75 roku życia stosujących insulinoterapię stanowi ok. 6% wszystkich chorych z cukrzycą typu 2. [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto skorygować należy informację podaną w tabeli 15 oraz w rozdziale 2.2.3 analizy wpływu na budżet płatnika - zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie, obecnie leczonych liraglutydem w Polsce jest około 1,2 tys. pacjentów.

13 Uwaga nr 13

„Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: WAR niewystarczająco uzasadniło założenie, że ze względu na zbliżający się termin wygaśnięcia ochrony patentowej dla leków Humira (adalimumab), MabThera (rytuksymab), RoActerna (tocilizumab), Vectibix (panitumumab), paliwizumab (Synagis) oraz Xolair (omalizumab) możliwe będzie obniżenie limitu finansowania tych leków wynikające z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji, co wygeneruje oszczędności dla płatnika publicznego. Brakuje informacji, czy obecnie istnieją preparaty biopodobne dla tych leków lub czy prowadzone są prace nad ich powstaniem.”

Istnieje wiele preparatów biopodobnych dla adalimumabu (produkt oryginalny: Humira®)⁵ i rytuksymabu (produkt oryginalny: MabThera®).⁶

Spośród preparatów biopodobnych dla leku Humira® (adalimumab), Amgevita® i Solymbic® zostały zarejestrowane przez EMA w styczniu 2017 roku w leczeniu m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy, zapalenia śluzówki macicy, choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i zapalenia błony naczyniowej oka.^{7,8}

Truxima® - preparat biopodobny dla leku MabThera® (rytuksymab) został zarejestrowany przez EMA w grudniu 2016 r. w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem wielomięśniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego.⁹

Prowadzone są także prace nad preparatami biopodobnymi dla leków RoActemra® (tocilizumab),¹⁰ Synagis® (paliwizumab)¹¹ i Xolair® (omalizumab).¹²

Nie odnaleziono informacji czy prowadzone są prace nad preparatami biopodobnymi dla leku Vectibix® (panitumumab).

14 Komentarz

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

† Podane w jednostkach OZ/tydzień, 1 uncja masy (oz) = 1/16 funta = 28,35 g.

Spis tabel

Tab. 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	5
Tab. 2. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET + SUL – wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	7
Tab. 3. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu 1,8 mg vs insulina glargine po nieskuteczności MET +/- SUL/leków z grupy DPP-4/glinidów – wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	8
Tab. 4. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.....	15
Tab. 5. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.....	15
Tab. 6. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.....	15
Tab. 7. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.....	16
Tab. 8. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.....	16
Tab. 9. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.....	17
Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.....	17
Tab. 11. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.....	17
Tab. 12. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.....	20
Tab. 13. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.....	20
Tab. 14. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.....	21
Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.....	21
Tab. 16. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa NFZ. Analiza z RSS.....	21
Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.....	22
Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa NFZ. Analiza bez RSS.....	22
Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.....	23
Tab. 20. Wyniki dla wariantu G (perspektywa NFZ z RSS).....	26
Tab. 21. Wyniki dla wariantu G (perspektywa wspólna z RSS).....	27
Tab. 22. Wyniki dla wariantu G (perspektywa chorych).....	27
Tab. 23. Wyniki dla wariantu G (perspektywa NFZ bez RSS).....	27
Tab. 24. Wyniki dla wariantu G (perspektywa wspólna bez RSS).....	27

Piśmiennictwo

¹ Egan A, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *NEJM* 2014; 370 (9): 794-7.

² Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9.

³ National Institute of Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal (STA) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. 2009.

⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.13.2016. Data ukończenia: 16 września 2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/AWA/161_AWA_OT_4350_13_A_basaglar_\[insulinum%20glargine\]_2016.09.19_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/AWA/161_AWA_OT_4350_13_A_basaglar_[insulinum%20glargine]_2016.09.19_BIP.pdf) [dostęp 10.04.2017 r.]

⁵ GaBI. Biosimilars of adalimumab. Posted 03/10/2014. Last update: 21 April 2017. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-adalimumab> [dostęp 25.07.2017 r.]

⁶ GaBI. Biosimilars of rituximab. Posted 27/02/2015. Last update: 14 April 2017. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-rituximab> [dostęp 25.07.2017 r.]

⁷ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Amgevita (adalimumab). Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/39045/2017. 26 January 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004212/WC500220219.pdf [dostęp 25.07.2017 r.]

⁸ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Solymbic (adalimumab). Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/41575/2017. 26 January 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004373/WC500220220.pdf [dostęp 25.07.2017 r.]

⁹ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Truxima (rituximab). Summary of opinion (initial authorisation). EMA/CHMP/813387/2016. 15 December 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004112/WC500218017.pdf [dostęp 25.07.2017 r.]

¹⁰ GaBI. Biosimilars of tocilizumab. Posted 29/07/2016. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-tocilizumab> [dostęp 25.07.2017 r.]

¹¹ Hoss A. Dowlat (2016) The opportunities and challenges of biosimilar orphans, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 4:6, 563-566.

¹² GaBI. Biosimilars of omalizumab. Posted 19/08/2016. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-omalizumab> [dostęp 25.07.2017 r.]

¹³ Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2046-55.

¹⁴ National Institute of Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. Single Technology Appraisal (STA) Submission. Prepared by Novo Nordisk Ltd. 5th October 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta203/documents/novo-nordisk2> [dostęp 04.04.2017 r.].