

# Semaglutyd (Ozempic<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2020

#### **Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### **Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

#### **Zamawiający**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

# Spis treści

<b>1</b>	<b>W ramach uwag do całości analizy</b>	<b>4</b>
1.1	Uwaga nr 1	4
1.1.1	Metody badania	8
1.1.2	Ocena jakości badania	12
1.1.3	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	13
1.1.4	Charakterystyka populacji	14
1.1.5	Zestawienie punktów końcowych	16
1.1.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	16
1.1.7	Wyniki skuteczności SEM 0,5 mg vs GLA	19
1.1.8	Wyniki skuteczności SEM 1 mg vs GLA	29
1.1.9	Wyniki bezpieczeństwa SEM 0,5 mg vs GLA	39
1.1.10	Wyniki bezpieczeństwa SEM 1 mg vs GLA	61
<b>2</b>	<b>W ramach analizy klinicznej</b>	<b>84</b>
2.1	Uwaga nr 1	84
2.2	Uwaga nr 2	85
2.3	Uwaga nr 3	87
2.3.1	Wyniki skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2	88
2.3.2	Wyniki skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2	90
2.4	Uwaga nr 4	92
2.5	Uwaga nr 5	94
2.6	Uwaga nr 6	94
<b>3</b>	<b>W ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet</b>	<b>96</b>
3.1	Uwaga nr 1	96
3.2	Uwaga nr 2	97
3.3	Uwaga nr 3	99
3.4	Uwaga nr 4	99
3.4.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	101
3.4.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną	104
3.4.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej	107
3.5	Uwaga nr 5	109
3.5.1	Wyniki porównania SEM vs inhibitory SGLT-2	109
3.5.2	Wyniki porównania SEM vs dostosowanie insulinoterapii	121
3.6	Uwaga nr 6	133
3.7	Uwaga nr 7	134

3.8	Uwaga nr 8 .....	135
3.9	Uwaga nr 9 .....	146
3.10	Uwaga nr 10 .....	147
<b>4</b>	<b>Komentarz 1 .....</b>	<b>151</b>
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>152</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>157</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>161</b>

# 1 W ramach uwag do całości analizy

## 1.1 Uwaga nr 1

Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Z treści wnioskowanego wskazania wynika, iż dotyczy rozszerzenia istniejącego wskazania refundacyjnego nie tylko ze względu na włączenie populacji chorych:

- Leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>, oraz
- leczonych uprzednio jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym i insuliną bazową, z BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.

przy utrzymaniu warunku dotyczącego braku kontroli choroby (poziomu HbA1c) oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego, ale także poprzez:

- zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy.

W związku z tym, oprócz komparatorów uwzględnionych w analizach wnioskodawcy, tj. inhibitorów SGLT-2 (u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 2$  OAD, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>) oraz intensyfikacji leczenia insuliną (u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 1$  OAD i insuliną bazową, z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), wśród komparatorów powinien znaleźć się również dulaglutyd. Wnioskowane usunięcie ze wskazania refundacyjnego warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy, powoduje rozszerzenie wskazania refundacyjnego w populacji z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, w której to jednym z komparatorów jest właśnie dulaglutyd.

Zgodnie z praktyką kliniczną włączenie kolejnych leków w leczeniu cukrzycy stosowane jest po okresie stabilizacji leczenia oraz po określeniu czy zostały spełnione cele terapeutyczne. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 roku<sup>1</sup> celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych m.in. w zakresie glikemii. Wartość HbA1c odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, natomiast u pacjentów, u których dokonano zmiany sposobu leczenia, należy wykonywać oznaczenia HbA1c co najmniej raz na kwartał.

Nowe brzmienie wskazania refundacyjnego (zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy) związane jest z większą elastycznością stosowania semaglutylu, niemniej jednak po uwzględnieniu okresu do pierwszego oznaczenia HbA1c po zmianie leczenia oraz okresu stabilizacji leczenia należy przyjąć, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od <6 miesięcy jest pomijalnie mała i nie będzie mieć istotnego przełożenia na wybór komparatorów.

Co więcej, z uwagi na ograniczenia refundacyjne pozostałych leków w Polsce (inhibitorów SGLT2 i dulaglutylu), zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami

przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy dla semaglutynu powoduje uniknięcie konieczności przedwczesnego rozpoczynania leczenia insuliną, kiedy inne zalecane w wytycznych opcje terapeutyczne nie zostały jeszcze wykorzystane.

**Podobne wskazanie refundacyjne (z elastycznym podejściem do okresu braku kontroli glikemii) oraz podobne podejście analityczne przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.<sup>2</sup>**

Wnioskowane wskazanie dla semaglutynu dotyczy specyficznej grupy chorych, tj. chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym jako: choroba układu sercowo-naczyniowego i/lub czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w terapii trójlekowej wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące, w pierwszym rzędzie zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, a także współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta. U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten wykazano w przypadku **inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1.<sup>1</sup>**

U chorych stosujących co najmniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe, z niewystracząco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym opcją preferowaną powinny być zatem leki z grup inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1.

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla agonistów receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) **leki z tej grupy nie są finansowane w populacji chorych leczonych co najmniej 2 OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>. Co więcej ich wskazanie refundacyjne obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy. W związku z tym dulaglutyd nie stanowi komparatora dla semaglutynu nawet w przypadku uwzględnienia populacji chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od <6 miesięcy.**

**W analizach jako komparator** u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 2$  OAD z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup> przyjęto inhibitory SGLT-2, a zatem przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera porównanie **z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.**

*Ponadto należy zwrócić uwagę, iż definicja populacji docelowej przeglądu systematycznego w analizie klinicznej (AKL) jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Wnioskodawca w AKL zakłada, iż pacjenci, których obejmuje wnioskowane wskazanie to chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej metforminą ± pochodną sulfonilomocznika. Tymczasem wskazanie refundacyjne nie doprecyzowuje, po których lekach hipoglikemizujących semaglutyd może być stosowany (cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym), a algorytm leczenia cukrzycy typu 2 przedstawiony w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, uwzględnia także inne doustne leki hipoglikemizujące. Według wytycznych przy przeciwwskazaniu do stosowania metforminy możliwe jest stosowanie*

*inhibitorów transportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-4 (pioglitazonu), lub inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy (akarbozy). Zawężenie kryterium selekcji do populacji pacjentów stosujących metforminę w przypadku wskazania wskazanego we wniosku refundacyjnym wydaje się zatem niewłaściwe, nawet jeśli przyjąć, że metformina jest lekiem pierwszego wyboru zgodnie z praktyką kliniczną*

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 roku<sup>1</sup> opcją preferowaną w ramach I etapu leczenia cukrzycy typu 2 jest metformina. Etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 obejmuje dwie opcje:

- dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- $\gamma$  (terapia dwulekowa);
- zastosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonista PPAR- $\gamma$  (terapia trójlekowa).

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

**Agoniści PPAR- $\gamma$  i inhibitory DPP-4** nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji oraz istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, leki z tych grup **nie zostały uwzględnione jako leki dodawane do terapii po nieskuteczności monoterapii metforminą.**

Wskazanie refundacyjne **inhibitorów SGLT2** (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) i **agonistów receptora GLP-1** (semaglutyd, dulaglutyd) obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy, a więc w praktyce klinicznej leki te nie będą kolejnym etapem terapii po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym schematy MET+SGLT2 lub MET+GLP-1 **nie będą stanowiły terapii bazowej dla populacji wnioskowanej w zakresie chorych leczonych uprzednio dwoma lekami przeciwcukrzycowymi.**

Biorąc pod uwagę wytyczne oraz refundowane wskazania leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii na metforminie stosowane mogą być:

- pochodna sulfonilomocznika,
- inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza),
- insulina bazowa.

Inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy refundowany w Polsce stanowi **akarboza**. Jej sprzedaż stanowiła ok. 3,9% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 3,1% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży aptecznej w okresie styczeń-grudzień 2019<sup>3</sup>). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).<sup>4</sup> W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, **a w skojarzeniu z MET u 0,6%**. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa

---

Diabetologicznego, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce klinicznej akarboza będzie stosowana po nieskuteczności metforminy w monoterapii jedynie w bardzo ograniczonym zakresie, a zatem schematu MET+akarboza **nie uwzględniono jako terapii bazowej dla populacji wnioskowanej w zakresie chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.**

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz dostęp do leczenia w Polsce przyjęto, że **główną ścieżką terapeutyczną w praktyce klinicznej będzie dodanie pochodnej sulfonilomocznika po nieskuteczności metforminy w monoterapii, a tym samym przyjęto, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obejmuje upraszczająco chorych leczonych MET+SUL.** W analizach, w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej MET±SUL.

Analogiczne podejście zostało przyjęte w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu (Ozempic®).<sup>5</sup> Analizy formalnie obejmowały populację chorych nieskutecznie leczonych MET+SUL, podczas gdy strategię wyszukiwania badań rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej metforminą. Poprzednie analizy dla semaglutylu przyczyniły się do pozytywnej rekomendacji w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika z HbA1c  $\geq 8\%$ , z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, oraz do refundacji leku w populacji chorych z cukrzycą typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

*Ponadto należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa i wykluczenia spośród komparatorów insuliny glargine. Do przeglądu systematycznego przedstawionego w AKL włączono badanie randomizowane SUSTAIN 5 bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnym z placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapią dodaną do INS lub MET + INS oraz metaanalizę sieciową Kanfers 2019 obejmującą porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2. Z kolei w analizie ekonomicznej (AE) skorzystano z danych dotyczących skuteczności klinicznej pochodzących z badania SUSTAIN 4. Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych przedstawionego w AKL, a wnioskodawca jako powód wykluczenia wskazuje niewłaściwy komparator (insulina glargine). Według AE wnioskodawcy: do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badań odnalezionych w ramach przeglądu w tym 1 w porównaniu z insuliną glargine (GLA) w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie SUSTAIN); badanie wykluczone w Analizie klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator (...).*

*Biorąc pod uwagę powyższe analizy nie spełniają następujących wymagań:*



§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 2 pkt 1-6 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1 pkt 3-6 Rozporządzenia.

W analizie klinicznej do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące semaglutyd podawany podskórnym z placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapią dodaną do INS lub MET + INS (badanie **SUSTAIN 5<sup>6</sup>**). W zakresie populacji chorych leczonych  $\geq 2$  OAD (po nieskuteczności metforminy  $\pm$  pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie **SUSTAIN 4<sup>7</sup>**). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina glargine). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do analizy metaanalizie sieciowej dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 (**Kanters 2019<sup>8</sup>**).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego podskórnym w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą  $\pm$  pochodną sulfonilomocznika. Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie odnalezionej opublikowanej metaanalizy sieciowej (opracowanie wtórne Kanters 2019).

Badanie SUSTAIN 4 zostało zatem uwzględnione w analizie klinicznej pośrednio - poprzez włączenie do metaanalizy sieciowej Kanters 2019. Co więcej, badanie to zostało włączone do przeglądu i szczegółowo opisane w ramach poprzedniego wniosku refundacyjnego dla semaglutylu.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę i wyniki badania SUSTAIN 4 - jako dodatkowe dowody naukowe, wykluczone z części właściwej analizy klinicznej z uwagi na niewłaściwy komparator.

### 1.1.1 Metody badania

Badanie **SUSTAIN 4** to randomizowane prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy IIIa, w którym porównano zastosowanie semaglutylu podawanego podskórnym (w dawkach: 0,5 mg i 1 mg) z insuliną glargine w połączeniu z metforminą (MET) lub metforminą i sulfonilomocznikiem (MET + SUL).

Badanie prowadzone było w 196 ośrodkach klinicznych w 14 krajach pomiędzy kwietniem 2014 r a sierpniem 2015. Włączono do niego 1089 chorych. Głównym punktem końcowym była zmiana HbA<sub>1c</sub> w ciągu 30 tyg., a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi parametry w zakresie oceny zmiany masy ciała, wpływu na układ sercowo-naczyniowy oraz parametry w zakresie gospodarki lipidowej.

1089 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 odpowiednio do grupy przyjmującej semaglutyd podawany podskórnym w dawce 0,5 mg raz na tydzień, semaglutyd podawany podskórnym w dawce 1 mg raz na tydzień lub insulinę glargine raz na dobę łącznie z leczeniem podstawowym metforminą (48%) lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika (52%).

Pacjenci byli stratyfikowani pod względem terapii stosowanych przed badaniem (MET lub MET+SUL).

Ostatecznie do badania włączono odpowiednio: 362 pacjentów do grupy SEM 0,5 mg, 360 pacjentów do grupy SEM 1 mg oraz 360 pacjentów do grupy GLA.

Badanie było otwarte (ang. *open label*) ze względu na różne częstotliwości dozowania i miareczkowania insuliny glargine w porównaniu z semaglutylem.

U chorych z niedopuszczalną hiperglikemią możliwe było zastosowanie tzw. leczenia ratunkowego (intensyfikacja leczenia podstawowego stosowanego z badanym lekiem lub wprowadzenie nowych leków, najlepiej z wyłączeniem analogów receptora GLP-1, inhibitorów DPP-4 lub analogów amyliny) jako terapii typu „*add-on*” do stosowanego leku (SEM lub GLA), zgodnie z wytycznymi *American Diabetes Association* (ADA) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD).

Okres obserwacji w badaniu SUSTAIN 4 wynosił 35 tygodni (w tym 30 tygodni leczenia).

W badaniu analizę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*, mITT), która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (jak określono w protokole badania). Ocena została oparta na danych otrzymanych przed zażyciem jakichkolwiek leków stosowanych doraźnie lub przed przedwczesnym przerwaniem leczenia.

W badaniu analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w tej samej populacji mITT. W tym przypadku wzięto pod uwagę wyłącznie dane otrzymane przed przedwczesnym przerwaniem leczenia, z 42 dniowym "okienkiem", aby określić niepożądane działania pojawiające się w trakcie leczenia.

**Badanie SUSTAIN 4 zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (*non-inferiority*).**

**W przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* jeżeli górna granica 95%CI dla oszacowanej różnicy poziomu HbA<sub>1c</sub> i masy ciała wyniosła odpowiednio mniej niż 0% lub 0 kg, testowano hipotezę *superiority*.**

Charakterystykę badania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 1. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 4, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Po równywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>SEM vs GLA</b>							
SUSTAIN 4 (Aroda 2017)	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją typu <i>open label</i>	Równoległe	196 ośrodków klinicznych w 14 krajach (Argentyna, Chorwacja, Francja, Niemcy, Indie, Macedonia, Meksyk, Holandia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Południowa Afryka, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	1082 chorych	35 tygodni (w tym 30 tygodni leczenia)	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem	SEM 0,5 mg (N=362) SEM 1 mg (N=360) GLA (N=360)

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg przez pierwsze 4 tygodnie chorzy przyjmowali dawkę 0,25 mg (raz na tydzień), a następnie 0,5 mg (raz na tydzień), natomiast w grupie SEM 1 mg chorzy przyjmowali dawkę 0,25 mg (raz na tydzień) przez 4 tygodnie i 0,5 mg (raz na tydzień) przez kolejne 4 tygodnie, a następnie dawkę 1 mg (raz na tydzień). W grupie GLA w badaniu SUSTAIN 4 chorzy rozpoczynali leczenie insuliną glargine w dawce 10 IU raz dziennie, a następnie dawka insuliny była miarczkowana zgodnie z instrukcjami w protokole, tak aby poziom glukozy w osoczu wynosił 4,0-5,5 mmol/L.

Tab. 2. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 4, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>SEM vs GLA</b>						
SUSTAIN 4 (Aroda 2017)	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk	Analiza mITT	<i>Non-inferiority*</i> <i>Superiority*</i>	Tak

mITT (ang. *modified intention-to-treat*,) - populacja, która składała się z wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku; \*W przypadku testowania hipotezy *non-inferiority* (jeżeli górny limit dwustronnego 95%CI dla oszacowanej różnicy wyniósł odpowiednio mniej niż 0% lub 0kg w przypadku HbA<sub>1c</sub> i masy ciała), testowano hipotezę *superiority*.

### 1.1.2 Ocena jakości badania

Jakość badania klinicznego SUSTAIN 4 została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>1</sup> oraz zgodnie ze skalą Cochrane<sup>1</sup>.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie SUSTAIN 4 włączone do analizy charakteryzowało się umiarkowaną jakością w skali Jadad (3 pkt.) ze względu na brak zaślepienia badania.

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanie i wysokie.

Badanie SUSTAIN 4 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu we wszystkich domenach poza domeną „Zaślepienie badaczy i pacjentów”, w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznanie ze względu na brak formalnej oceny. Wydaje się jednak, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ocenę parametrów laboratoryjnych, w tym HbA<sub>1c</sub> jako pierwszorzędnego punktu końcowego.

Zestawienie oceny jakości badania SUSTAIN 4 według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 3. Ocena jakości badania SUSTAIN 4, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

Badanie	Randomizacja	Po dwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>SEM vs GLA</b>					
SUSTAIN 4	2*	0	1	3	IIA

\* interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej

**Tab. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.**

Badanie	SUSTAIN 4	Komentarz (SUSTAIN 4)
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana, przeprowadzona centralnie na podstawie generowanego komputerowo harmonogramu losowego.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system internetowy przy użyciu dedykowanych identyfikatorów.

Badanie	SUSTAIN 4	Komentarz (SUSTAIN 4)
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ocenę parametrów laboratoryjnych, w tym HbA <sub>1c</sub> jako pierwszorzędowego punktu końcowego.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego.

### 1.1.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu SUSTAIN.

Tab. 5. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>SEM vs GLA</b>		
SUSTAIN 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni wcześniej insuliną;</li> <li>wiek ≥18 lat;</li> <li>HbA<sub>1c</sub> 7,0%-10,0% [53-86 mmol/mol];</li> <li>stosowanie stałej dawki metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem przez co najmniej 90 dni przed badaniem przesiewowym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>historia przewlekłego lub idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki;</li> <li>wartość kalcytoniny podczas badania przesiewowego wynosząca przynajmniej 50 ng/L;</li> <li>każda indywidualna lub rodzinna historia raka rdzeniastego tarczycy bądź mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2;</li> <li>ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] &lt;30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>niewydolność serca (IV klasa w Skali NYHA);</li> <li>ostre zespoły choroby wieńcowej lub choroby naczyniowo-mózgowe w ciągu ostatnich 90 dni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>znane zmiany rozrostowe siatkówki lub zwyrodnienie plamki wymagające doraźnego leczenia (wszelkie przypadki retinopatii zaobserwowane podczas badania były prawdopodobnie nowe, jednakże, retinopatia nie była</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		monitorowana jako procedura badawcza).

d-dzień

### 1.1.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniu SUSTAIN 4 stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2.

Do badania SUSTAIN 4 włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z cukrzycą typu 2 (HbA<sub>1c</sub> 7,0%-10,0%), którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem.

W trwającym 30 tygodni badaniu (okres leczenia) prowadzonym metodą otwartej próby, populację 1089 pacjentów randomizowano do grup przyjmujących (1:1:1): SEM 0,5 mg raz na tydzień, SEM 1 mg raz na tydzień lub GLA<sup>1</sup> raz na dobę łącznie z leczeniem podstawowym.

W badaniu SUSTAIN 4 w ramach leczenia podstawowego stosowano u 48% chorych metforminę, a u 52% chorych metforminę i pochodną sulfonilomocznika.

Średni poziom HbA<sub>1c</sub> w momencie rozpoczęcia badania w całej badanej populacji wynosił 8,2%, przy BMI na poziomie 33,0 kg/m<sup>2</sup>.

Do badania SUSTAIN 4 włączono odpowiednio: 362 pacjentów do grupy SEM 0,5 mg, 360 pacjentów do grupy SEM 1 mg oraz 360 pacjentów do grupy GLA.

Charakterystyka pacjentów w zakresie profilu demograficznego i klinicznego była podobna we wszystkich trzech grupach. Średni wiek pacjentów wynosił 56 lat, a większość stanowili mężczyźni (około 54%).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 4.

**Tab. 6. Charakterystyka populacji w badaniach SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5.**

Charakterystyka pacjentów	SUSTAIN 4*		
	SEM 0,5 mg (N=362)	SEM 1 mg (N=360)	GLA (N=360)
Wiek (lata)	56,5 (10,3)	56,7 (10,4)	56,2 (10,6)
Mężczyźni, n (%)	197 (54)	182 (51)	195 (54)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,1 (0,8)	8,3 (0,9)	8,1 (0,9)
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	65,4 (9,3)	66,6 (10,3)	65,4 (9,6)
Poziom glukozy w osoczu, mmol/L	-	-	-
Poziom glukozy w osoczu, mg, dL	-	-	-
Czas trwania cukrzycy (lata)	7,8 (5,1)	9,3 (7,2)	8,6 (6,3)
Masa ciała (kg)	93,7 (21,4)	94,0 (22,5)	92,6 (21,5)

<sup>1</sup> dawka początkowa GLA: 10 IU/dzień, następnie miareczkowanie co tydzień do docelowego stężenia glukozy w osoczu przed śniadaniem, wynoszącego 4,0-5,5 mmol/L [72-99 mg/dl]) przez 30 tygodni.

Charakterystyka pacjentów	SUSTAIN 4*		
	SEM 0,5 mg (N=362)	SEM 1 mg (N=360)	GLA (N=360)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,1 (6,5)	33,0 (6,5)	33,0 (6,5)
eGFR (MDRD; mL/min na 1,73 m <sup>2</sup> )	97,9 (25,9)	98,0 (27,5)	99,7 (26,5)
<b>Doustne leki przeciwcukrzycowe†, n (%)</b>			
Metformina - monoterapia	176 (49)	175 (49)	172 (48)
Metformina + sulfonilomocznik	186 (51)	185 (51)	188 (52)
Metformina	-	-	-
Sulfonilomocznik	-	-	-
<b>Przyjmowana insulina bazowa, n (%)</b>			
Insulina glargine	-	-	-
Insulina detemir	-	-	-
Insulina degludec	-	-	-
Insulina NPH	-	-	-
<b>Pochodzenie etniczne, n (%)</b>			
Hiszpańskie lub latynoskie	61 (17)	74 (21)	78 (22)
Niehiszpańskie lub latynoskie	301 (83)	286 (79)	281 (78)
NA	0	0	1 (<1)
<b>Rasa, n (%)</b>			
Amerykańska lub Alaska	1 (<1)	0	1 (<1)
Azjatycka	42 (12)	39 (11)	38 (11)
Czarna lub afroamerykańska	32 (9)	34 (9)	33 (9)
Biała	279 (77)	279 (78)	276 (77)
Inna	3 (<1)	3 (<1)	5 (1)
NA‡	5 (1)	5 (1)	7 (2)
<b>Kraj, n (%)</b>			
Niemcy	-	-	-
Japonia	-	-	-
Serbia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Stany Zjednoczone	-	-	-

W badaniu SUSTAIN 4 dane są wyrażone jako średnie (SD) lub n (%). eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*) - szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej; MDRD (ang. *modification of diet in renal disease*) - modyfikacja diety w chorobie nerek; NA (ang. *not applicable*) - nie dotyczy; \*Zmodyfikowana populacja przeznaczona do leczenia obejmowała wszystkich losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku; †Badanie SUSTAIN 4 - metformina w dawce  $\geq 1500$  mg lub maksymalna tolerowana dawka była dozwolona; dawka sulfonilomocznika  $\geq$ połowa od maksymalnej dopuszczalnej dawki zgodnie z narodowym wskazaniem. ‡ Jeden pacjent w badaniu SUSTAIN 4 z obszaru Stanów Zjednoczonych zdecydował się nie zgłaszać swojego pochodzenia etnicznego, a dane o rasie nie były gromadzone we Francji (wszystkie są liczone jako NA).



### 1.1.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu SUSTAIN 4.

Tab. 7. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>SEM vs GLA</b>		
SUSTAIN 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w 30. tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana BMI;</li> <li>zmiana obwodu talii;</li> <li>zmiana FPG;</li> <li>zmiana SMPG;</li> <li>zmiana skoków glikemii po posiłku;</li> <li>odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%;</li> <li>odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%;</li> <li>odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> &lt;7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze;</li> <li>ocena gospodarki lipidowej (zmiana TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolnych kwasów tłuszczowych);</li> <li>wpływ na układ sercowo naczyniowy (zmiana DBP, SBP, częstości rytmu serca);</li> <li>jakość życia;</li> <li>zdarzenia niepożądane w tym: epizody hipoglikemii.</li> </ul>

### 1.1.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniu SUSTAIN 4 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu SUSTAIN 4.

Badanie	mITT*, N	Ukończ. leczenia, n (%)	Ukończenie leczenia bez leków ratunkow., n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia				
					Zdarzenia niepożądane, n (%)	Błędny losowy przydział do grupy, n (%)	Ciąża, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
<b>SEM vs GLA (SUSTAIN 4)</b>									
SEM 0,5 mg	362	313 (86)	299 (83)	49 (14)	19 (5)	12 (3)	-	-	18 (5)
SEM 1 mg	360	305 (85)	296 (82)	55 (16)	27 (8)	13 (4)	1 (0,2)	-	14 (4)
GLA	360	334 (93)	323 (90)	26 (7)	5 (1)	2 (0,6)	1 (0,2)	-	18 (5)

\* liczba chorych, którzy otrzymali leczenie

Tab. 9. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania SUSTAIN 4.

Badanie	mITT*, N	Ukończenie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania, n (%)	
			Wycofanie zgody	Wycofanie zgody po zakończeniu leczenia
<b>SEM vs GLA (SUSTAIN 4)</b>				
SEM 0,5 mg	362	335 (93)	24 (7)	3 (0,8)
SEM 1 mg	360	342 (94)	19 (5)	1 (0,2)
GLA	360	343 (95)	20 (6)	2 (0,6)

\* liczba chorych, którzy otrzymali leczenie

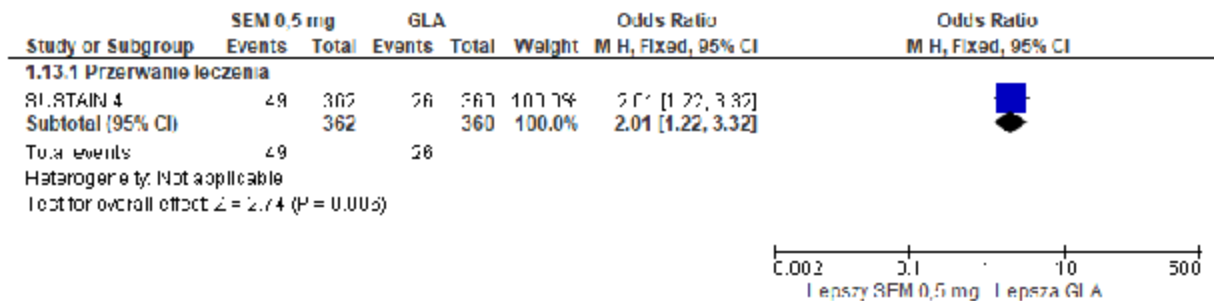
**Przerwanie leczenia - SEM 0,5 mg vs GLA (SUSTAIN 4)**

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4 był istotnie statystycznie większy w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z GLA (OR=2,01 [95%CI: 1,22; 3,32], p=0,006, RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,005, NNH<sub>bo tyg.</sub>=15 [9; 52]).

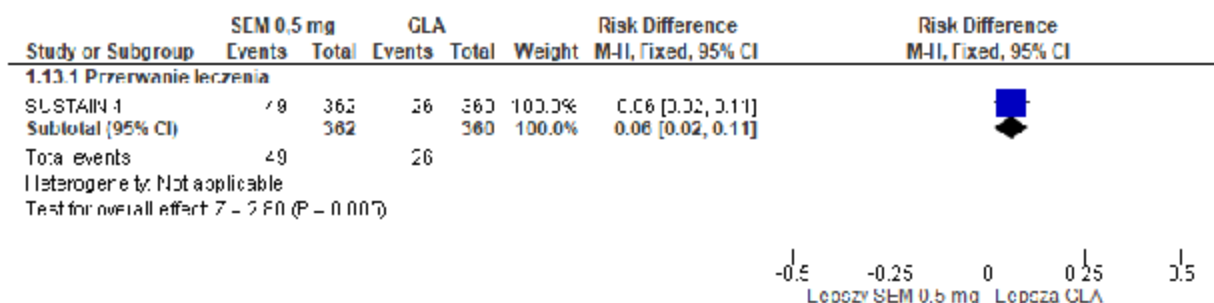
Tab. 10. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA.

Punkt końcowy	N <sub>p</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	362/360	2,01 [1,22; 3,32]	0,006	0,06 [0,02; 0,11]	0,005	15 [9; 52]

Ryc. 1. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (OR).



Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (RD).

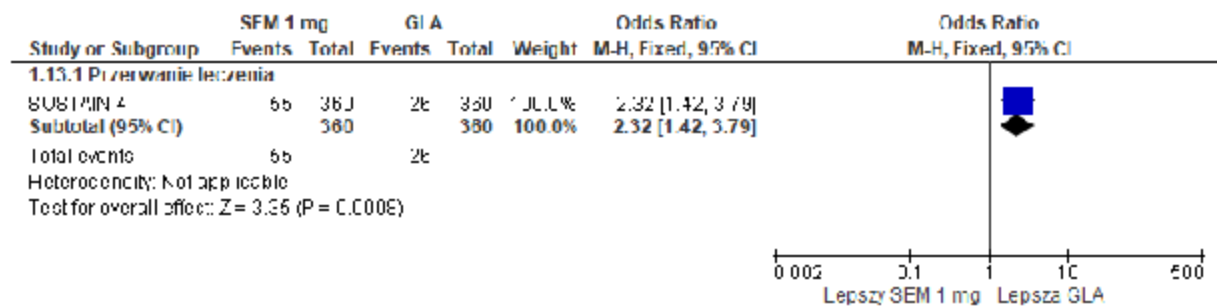
**Przerwanie leczenia - SEM 1 mg vs GLA (SUSTAIN 4)**

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4 był istotnie statystycznie większy w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA (OR=2,32 [95%CI: 1,42; 3,79], p=0,0008, RD=0,08 [95%CI: 0,03; 0,13], p=0,0006, NNH<sub>30 tyg.</sub>=12 [7; 29]).

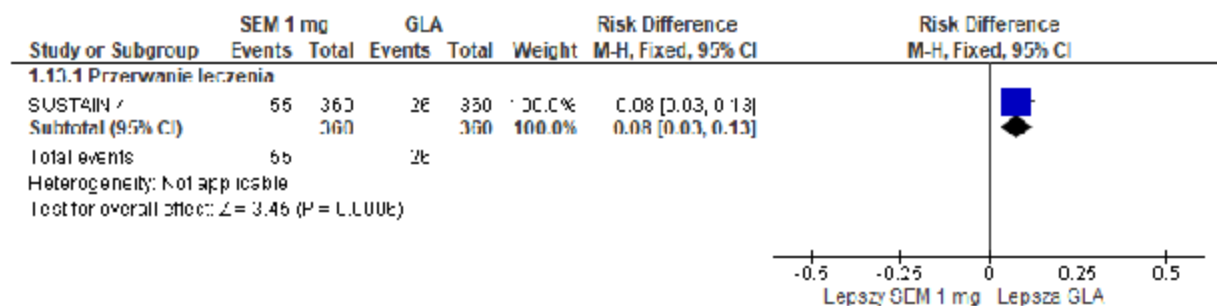
**Tab. 11. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.**

Punkt końcowy	N <sub>1</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	360/360	2,32 [1,42; 3,79]	0,0008	0,08 [0,03; 0,13]	0,0006	12 [7; 29]

**Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (OR).**



**Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (RD).**



## 1.1.7 Wyniki skuteczności SEM 0,5 mg vs GLA

### 1.1.7.1 Kontrola glikemii

#### HbA<sub>1c</sub>, FPG, SMPG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- HbA<sub>1c</sub>: MD=-0,38 p.p. [95% CI: -0,52; -0,24], p<0,0001; MD=-4,16 mmol/mol [95% CI: -5,72; -2,60], p<0,0001.

W grupie SEM 0,5 mg obserwowano także istotnie statystycznie większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,39 [95%CI: -0,65; -0,13], p=0,0029.

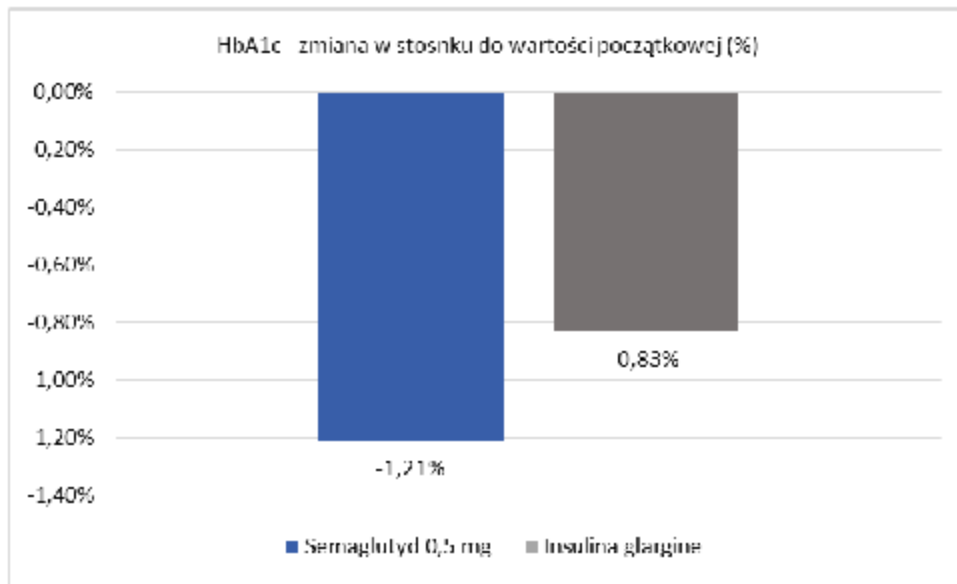
W przypadku stężenia glukozy na czczo w osoczu (FPG) oraz własnego pomiaru glukozy w osoczu (SMPG) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

**Tab. 12. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Kontrola glikemii.**

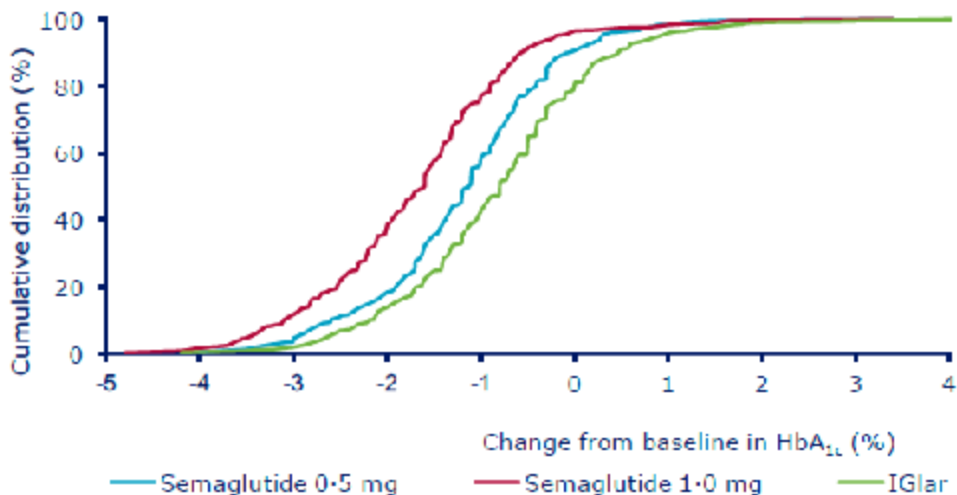
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95%CI]	p
HbA <sub>1c</sub> , %	SEM 0,5 mg	362	8,1 (0,8)	-1,21 [-1,31; -1,10]	-0,38 [-0,52; -0,24]	<0,0001
	GLA	360	8,1 (0,9)	-0,83 [-0,93; -0,73]		
HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	SEM 0,5 mg	362	65,4 (9,3)	-13,22 [-14,32; -12,08]	-4,16 [-5,72; -2,60]	<0,0001
	GLA	360	65,4 (9,6)	-9,06 [-10,14; -7,97]		
FPG, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	-2,04 [-2,28; -1,82]	0,08 [-0,24; 0,40]	ns
	GLA	360	bd	-2,12 [-2,34; -1,90]		
SMPG, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	-2,40 [-2,61; -2,23]	-0,04 [-0,30; 0,23]	ns
	GLA	360	bd	-2,37 [-2,55; -2,18]		
Skoki glikemii po posiłku	SEM 0,5 mg	362	bd	-0,59 [-0,78; -0,41]	-0,39 [-0,65; -0,13]	0,0029
	GLA	360	bd	-0,20 [-0,38; -0,02]		

HbA<sub>1c</sub> (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; FPG (ang. *Fasting Plasma Glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; SMPG (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*) - własny pomiar glukozy w osoczu (w skali 8-punktowej).

Ryc. 5. HbA<sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (%).



Ryc. 6. HbA<sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (%).



#### Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%: OR=2,20 [95%CI: 1,63; 2,96], p<0,0001; RD=0,19 [95%CI: 0,12; 0,27], p<0,0001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=6 [95% CI: 4; 9].

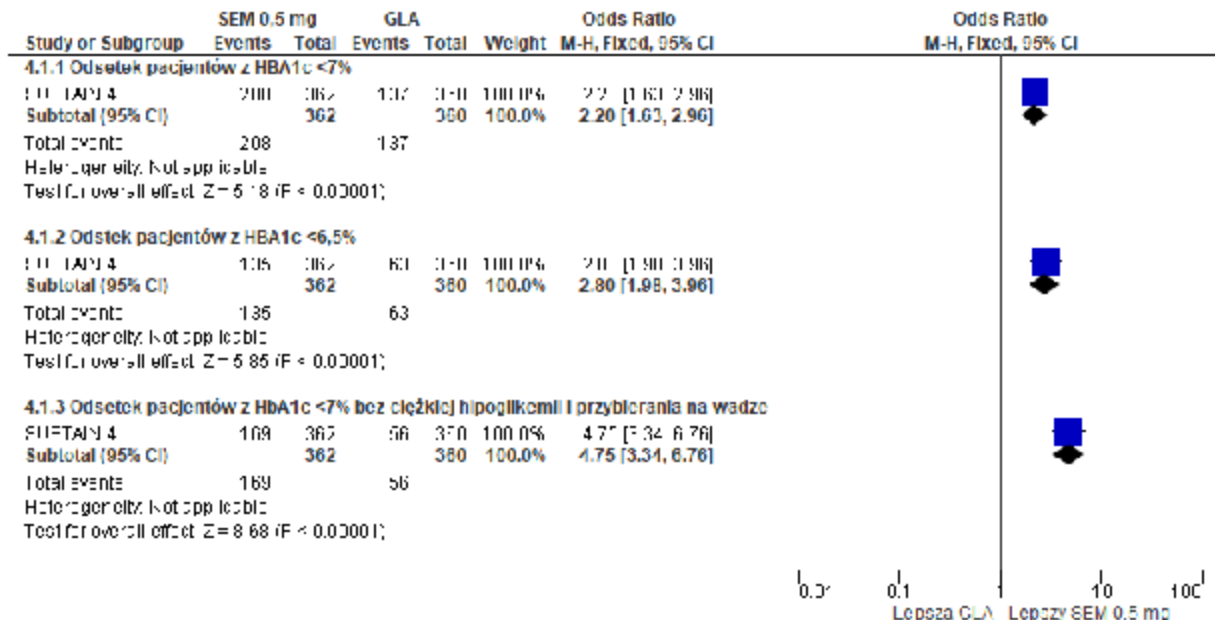
- Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%: OR=2,80 [95%CI: 1,98; 3,96], p<0,0001; RD=0,20 [95%CI: 0,13; 0,26], p<0,0001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=6 [95% CI: 4; 8].
- Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=4,75 [95%CI: 3,34; 6,76], p<0,0001; RD=0,31 [95%CI: 0,25; 0,37], p<0,0001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=4 [95% CI: 3; 5].

**Tab. 13. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> < 7%, HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.**

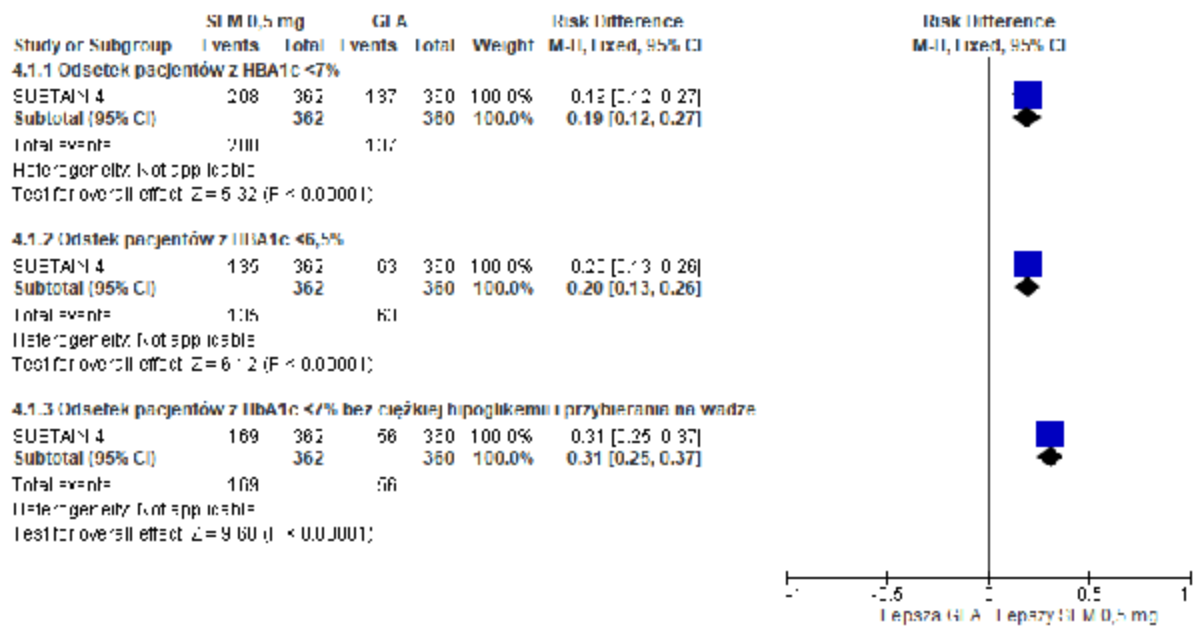
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%	SEM 0,5 mg	362	208 (57)	2,20 [1,63; 2,96]	<0,0001	6 [4; 9]
	GLA	360	137 (38)	0,19 [0,12; 0,27]	<0,0001	
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	SEM 0,5 mg	362	135 (37)	2,80 [1,98; 3,96]	<0,0001	6 [4; 8]
	GLA	360	63 (18)	0,20 [0,13; 0,26]	<0,0001	
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	SEM 0,5 mg	362	169 (47)	4,75 [3,34; 6,76]	<0,0001	4 [3; 5]
	GLA	360	56 (16)	0,31 [0,25; 0,37]	<0,0001	

\*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

**Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> < 7%, HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR).**



**Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> < 7%, HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA<sub>1c</sub> < 7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD).**



### 1.1.7.2 Masa ciała

#### Masa ciała, BMI, obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 stosowanie SEM 0,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz wskaźnika BMI a także istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

- Masa ciała: MD=-4,62 kg [95%CI: -5,27; -3,96], p<0,0001.
- BMI: MD=-1,66 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,89; -1,43], p<0,0001.
- Obwód talii: MD=-3,42 cm [95%CI: -4,24; -2,59], p<0,0001.

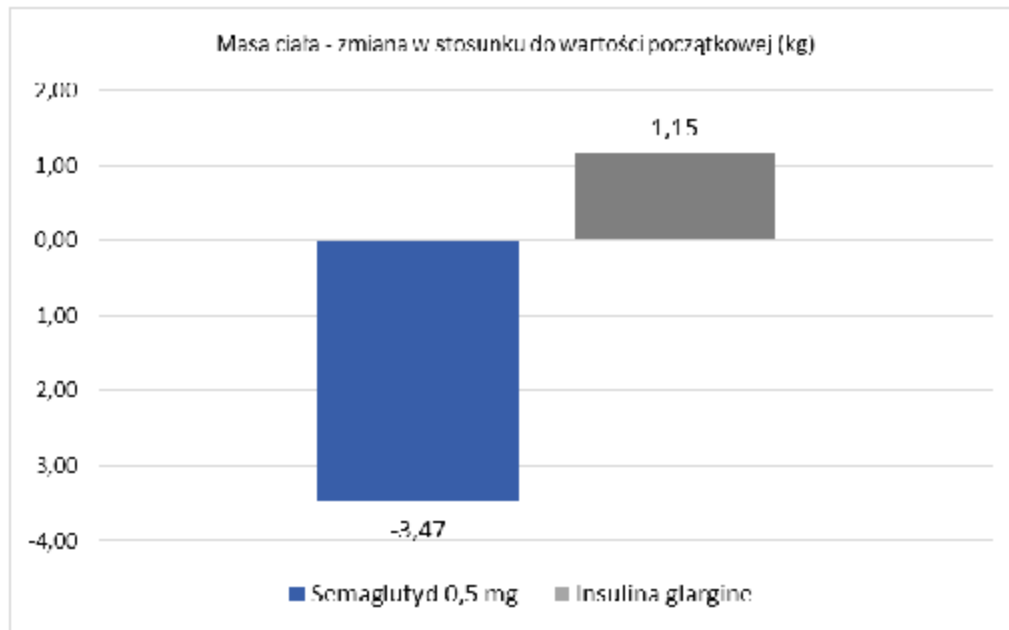
**Tab. 14. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Masa ciała.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95%CI]	p
Masa ciała, kg	SEM 0,5 mg	362	93,7 (21,4)	-3,47 [-3,93; -3,00]	-4,62 [-5,27; -3,96]	<0,0001
	GLA	360	92,6 (21,5)	1,15 [0,70; 1,61]		
BMI, kg/m <sup>2</sup>	SEM 0,5 mg	362	33,1 (6,5)	-1,23 [-1,40; -1,07]	-1,66 [-1,89; -1,43]	<0,0001
	GLA	360	33,0 (6,5)	0,42 [0,26; 0,59]		
Obwód talii, cm	SEM 0,5 mg	362	bd	-3,20 [-3,79; -2,61]	-3,42 [-4,24; -2,59]	<0,0001



Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95%CI]	p
	GLA	360	bd	0,22 [-0,35; 0,79]		

Ryc. 9. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (kg).



#### Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i o  $\geq 10\%$  w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$ : OR=11,86 [95%CI: 6,97; 20,18],  $p < 0,0001$ ; RD=0,32 [95%CI: 0,27; 0,38],  $p=0,0005$ ; NNT<sub>30 tyg.</sub>=4 [95% CI: 3; 4].
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 10\%$ : OR=4,95 [95%CI: 2,02; 12,10],  $p < 0,0001$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>30 tyg.</sub>=17 [95% CI: 11; 33].

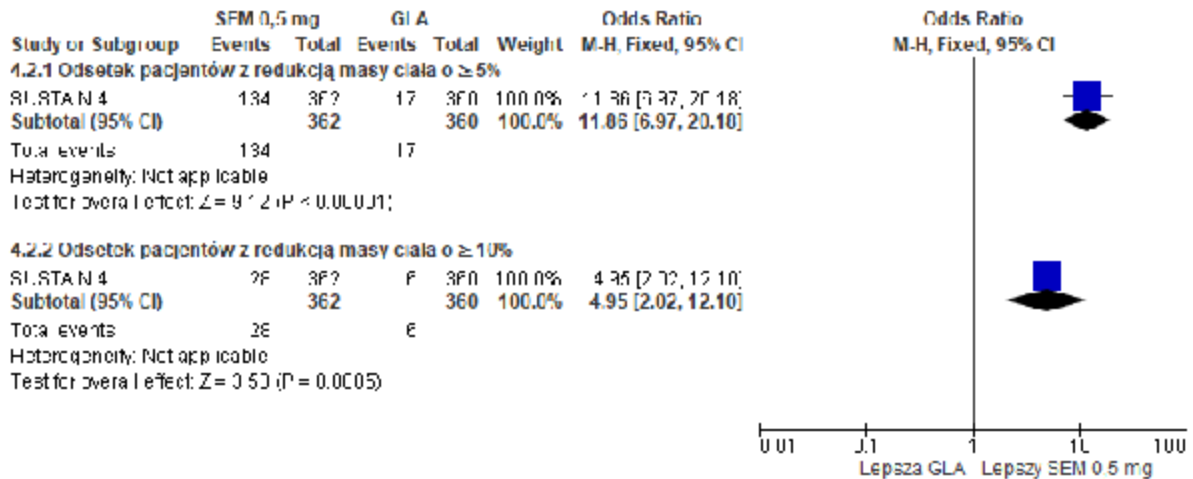
Tab. 15. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$ .

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$	SEM 0,5 mg	362	134 (37)	11,86 [6,97; 20,18]	<0,0001	4 [3; 4]
	GLA	360	17 (5)	0,32 [0,27; 0,38]	0,0005	
	SEM 0,5 mg	362	28 (8)	4,95 [2,02; 12,10]	<0,0001	

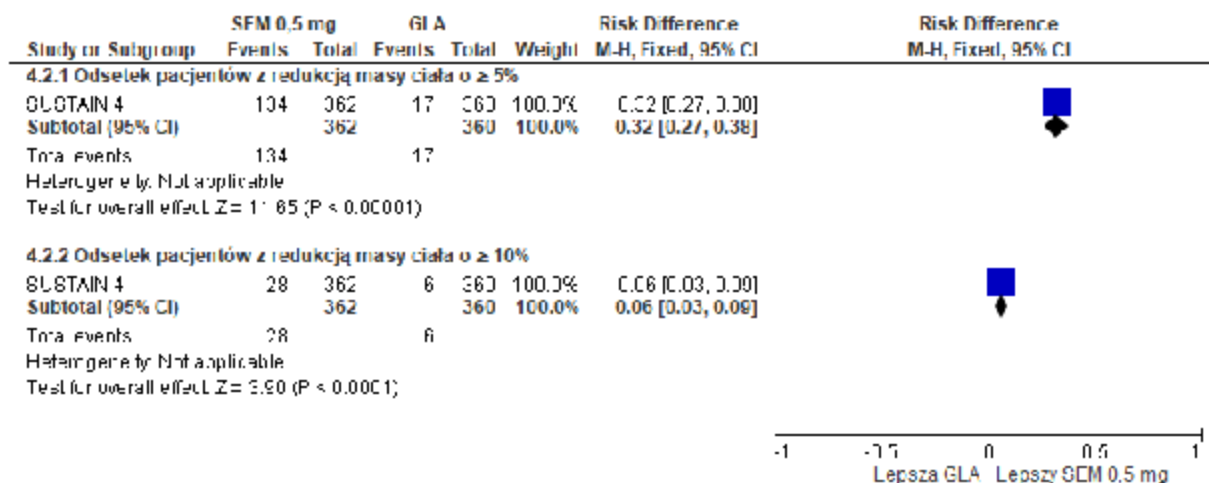
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	GLA	360	6 (2)	0,06 [0,03; 0,09]	<0,0001	17 [11; 33]

\*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  (OR).



Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  (RD).



### 1.1.7.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

#### SBP, DBP, częstość rytmu serca – zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio:

- SBP: MD=-2,97 mmHg [95% CI: -4,92; -1,03], p=0,0028.
- Częstość rytmu serca: MD=2,36 bpm [95% CI: 1,07; 3,65], p=0,0004.

Zmiany DBP były porównywalne w obu grupach.

**Tab. 16. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95% CI]	SEM 0,5 mg vs GLA MD [95% CI]	p
DBP, mm Hg	SEM 0,5 mg	362	bd	-1,38 [-2,22; -0,52]	0,06 [-1,12; 1,24]	ns
	GLA	360	bd	-1,44 [-2,26; -0,63]		
SBP, mm Hg	SEM 0,5 mg	362	bd	-4,65 [-6,01; -3,20]	-2,97 [-4,92; -1,03]	0,0028
	GLA	360	bd	-1,68 [-3,02; -0,33]		
Częstość rytmu serca, bpm	SEM 0,5 mg	362	bd	2,31 [1,38; 3,24]	2,36 [1,07; 3,65]	0,0004
	GLA	360	bd	-0,05 [-0,95; 0,85]		

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe; bpm - uderzenia na minutę (ang. *beats per minute*)

#### CRP o wysokiej czułości, inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

- CRP o wysokiej czułości: ETR=0,77 [95% CI: 0,67; 0,88], p=0,0001.
- Inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,90 [95% CI: 0,82; 0,99], p=0,0351.

**Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia geometryczna* (SE)	SEM 0,5 mg vs GLA ETR [95%CI]	p
CRP o wysokiej czułości, mg/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,74 (0,04)	0,77 [0,67; 0,88]	0,0001
	GLA	360	bd	0,96 (0,04)		
Inhibitor aktywatora plazmino-	SEM 0,5 mg	362	bd	0,79 (0,03)	0,90 [0,82; 0,99]	0,0351
	GLA	360	bd	0,87 (0,03)		

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia geometryczna* (SE)	SEM 0,5 mg vs GLA ETR [95%CI]	p
genu-1, mg/l						

CRP (ang. *C Reactive Protein*) - białko C-reaktywne; \*stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

### 1.1.7.4 Gospodarka lipidowa

#### TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg poziom cholesterolu całkowitego i LDL był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA. Odpowiednio:

- Cholesterol całkowity: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0038.
- Cholesterol LDL: ETR=0,94 [95%CI: 0,90; 0,98], p=0,0053.

Zmiany poziomu cholesterolu HDL, VLDL, trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w grupie SEM 0,5 mg oraz GLA były porównywalne - wyniki dla porównania były nieistotne statystycznie.

Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SE)	Zmiana średnia geometryczna* (SE)	SEM 0,5 mg vs GLA, ETR [95% CI]	p
TC, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,95 (0,01)	0,96 [0,94; 0,99]	0,0038
	GLA	360	bd	0,99 (0,01)		
LDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,96 (0,01)	0,94 [0,90; 0,98]	0,0053
	GLA	360	bd	1,02 (0,01)		
HDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,98 (0,01)	1,00 [0,98; 1,02]	ns
	GLA	360	bd	0,98 (0,01)		
VLDL, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,89 (0,02)	0,96 [0,90; 1,01]	ns
	GLA	360	bd	0,93 (0,02)		
TG, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,89 (0,02)	0,96 [0,90; 1,02]	ns
	GLA	360	bd	0,93 (0,02)		
Wolne kwasy tłuszczowe, mmol/L	SEM 0,5 mg	362	bd	0,91 (0,02)	0,98 [0,92; 1,04]	ns
	GLA	360	bd	0,93 (0,02)		

TC (ang. *total cholesterol*) - cholesterol całkowity; LDL (ang. *low density lipoprotein*) - lipoproteina niskiej gęstości; HDL (ang. *high density lipoprotein*) - lipoproteina wysokiej gęstości; VLDL (ang. *very low density lipoprotein*) - lipoproteina bardzo niskiej gęstości; TG - trójglicerydy; \*stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

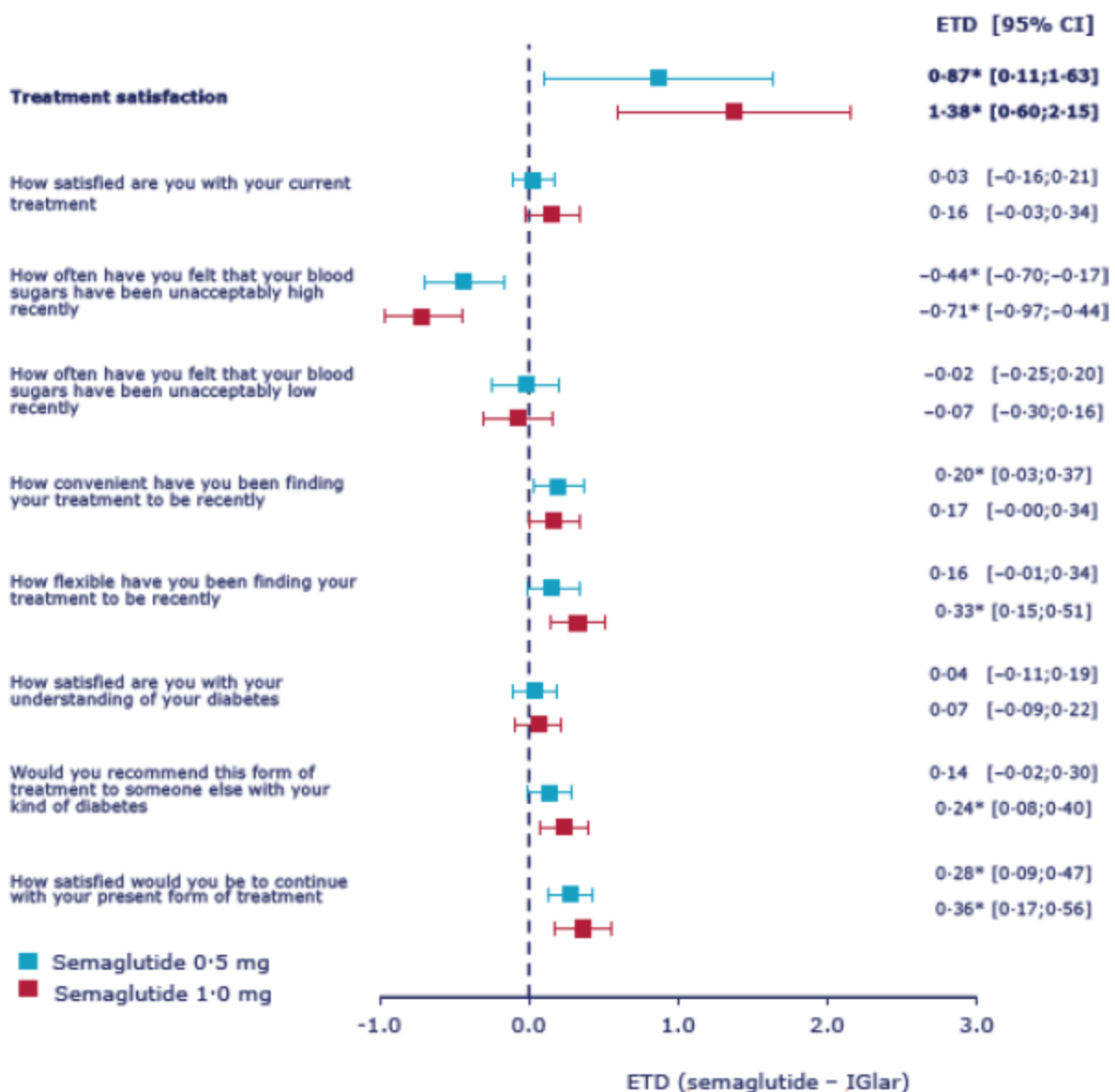
### 1.1.7.5 Jakość życia

W badaniu SUSTAIN 4 jakość życia oceniono za pomocą dwóch kwestionariuszy: SF-36v2 i kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*).

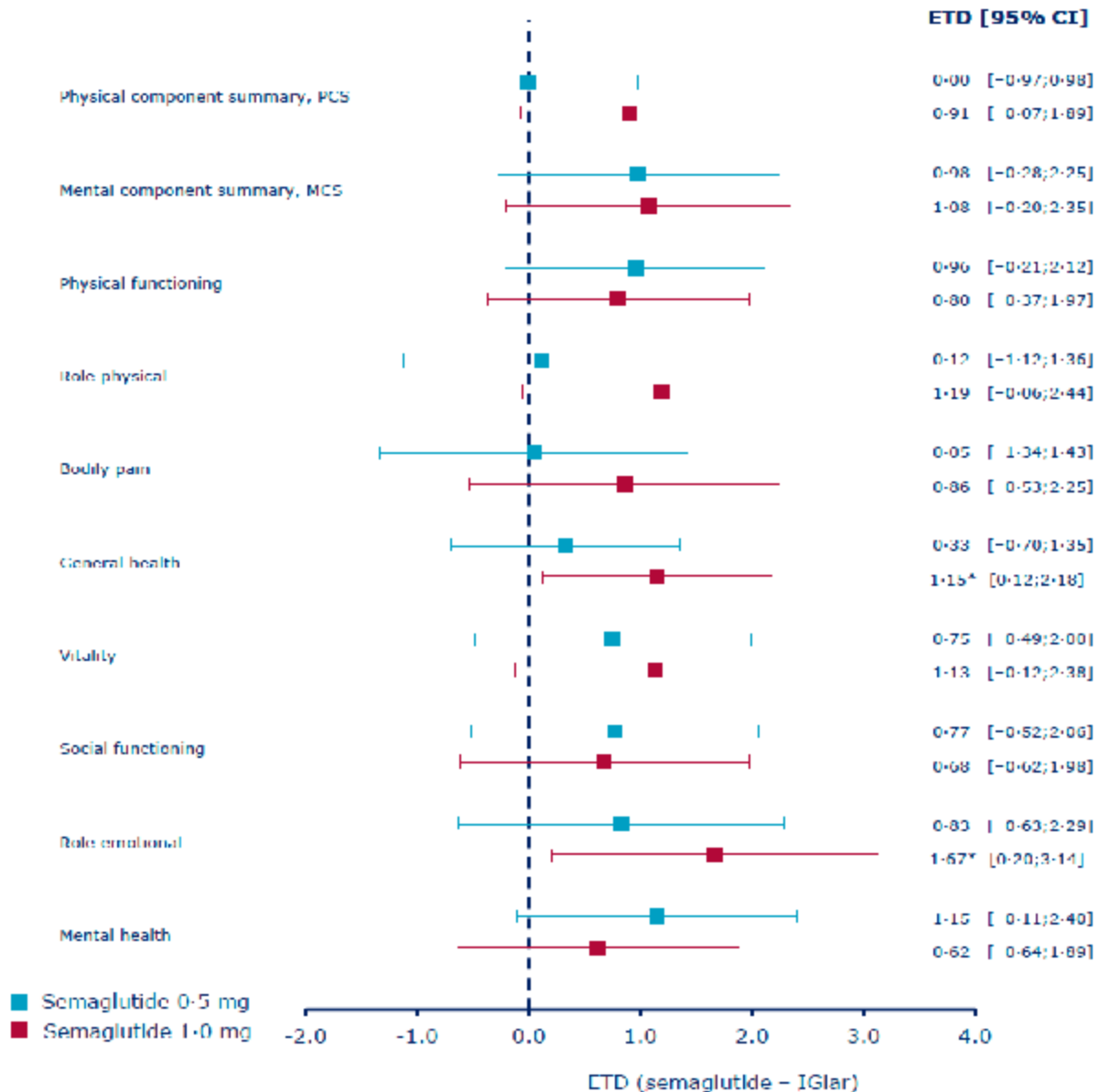
W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 0,5 mg - poprawa o 4,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt;  $p=0,0254$ ).

W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla analizowanych domen.

Ryc. 12. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



Ryc. 13. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



## 1.1.8 Wyniki skuteczności SEM 1 mg vs GLA

### 1.1.8.1 Kontrola glikemii

#### HbA<sub>1c</sub>, FPG, SMPG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub>, FPG, SMPG oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- HbA<sub>1c</sub>: MD=-0,81 p.p. [95%CI: -0,96; -0,67], p<0,0001; MD=-8,87mmol/mol [95%CI: -10,45; -7,30], p<0,0001.

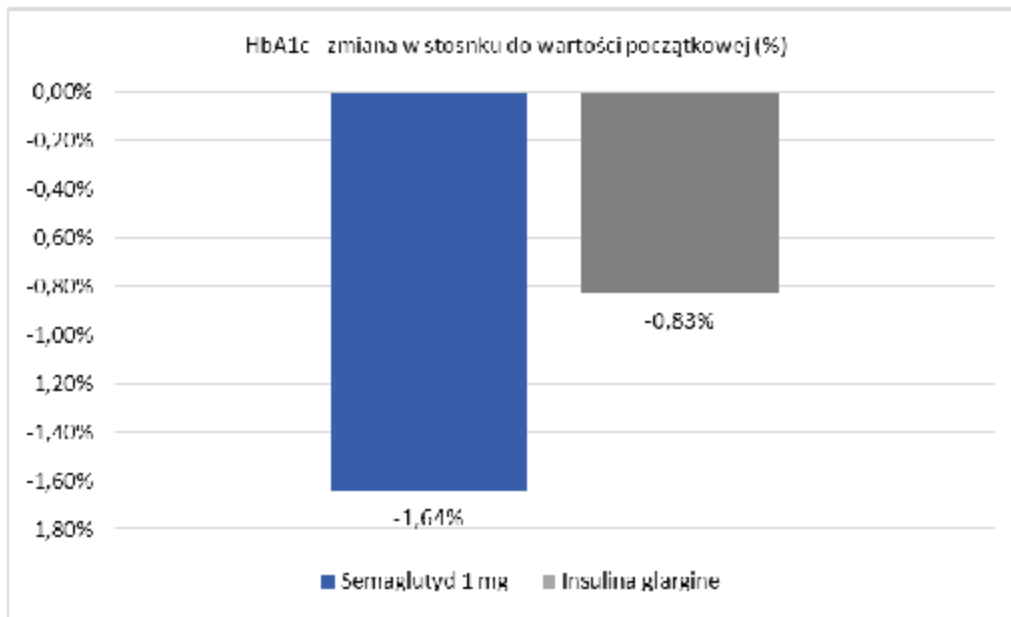
- FPG: MD=-0,61 mmol/L [95%CI: -0,93; -0,29], p=0,0002.
- SMPG: MD=-0,57 mmol/L [95%CI: -0,83; -0,31], p<0,0001.
- Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,65 [95%CI: -0,91; -0,39], p<0,0001.

**Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Kontrola glikemii.**

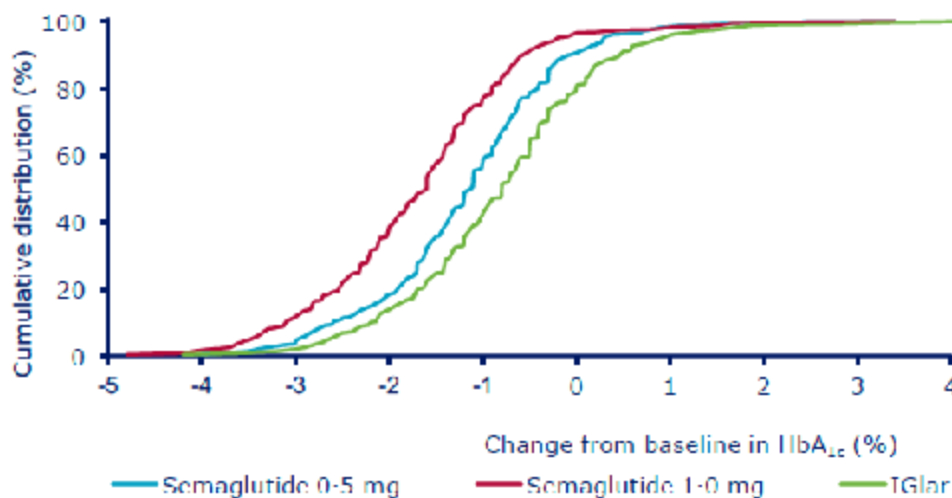
Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95%CI]	p
HbA <sub>1c</sub> , %	SEM 1 mg	360	8,3 (0,9)	-1,64 [-1,74; -1,54]	-0,81 [-0,96; -0,67]	<0,0001
	GLA	360	8,1 (0,9)	-0,83 [-0,93; -0,73]		
HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	SEM 1 mg	360	66,6 (10,3)	-17,93 [-19,06; -16,79]	-8,87 [-10,45; -7,30]	<0,0001
	GLA	360	65,4 (9,6)	-9,06 [-10,14; -7,97]		
FPG, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	-2,73 [-2,96; -2,50]	-0,61 [-0,93; -0,29]	0,0002
	GLA	360	bd	-2,12 [-2,34; -1,90]		
SMPG, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	-2,94 [-3,12; -2,75]	-0,57 [-0,83; -0,31]	<0,0001
	GLA	360	bd	-2,37 [-2,55; -2,18]		
Skoki glikemii po posiłku	SEM 1 mg	360	bd	-0,85 [-1,04; -0,66]	-0,65 [-0,91; -0,39]	<0,0001
	GLA	360	bd	-0,20 [-0,38; -0,02]		

HbA<sub>1c</sub> (ang. *glycated hemoglobin*) - hemoglobina glikowana; FPG (ang. *Fasting Plasma Glucose*) - stężenie glukozy na czczo w osoczu; SMPG (ang. *Self Monitoring of Plasma Glucose*) - własny pomiar glukozy w osoczu (w skali 8-punktowej).

Ryc. 14. HbA<sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (%).



Ryc. 15. HbA<sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (%).



#### Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze). Otrzymano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%: OR=4,48 [95%CI: 3,26; 6,14], p<0,0001; RD=0,35 [95%CI: 0,28; 0,42], p<0,0001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=3 [95% CI: 3; 4].



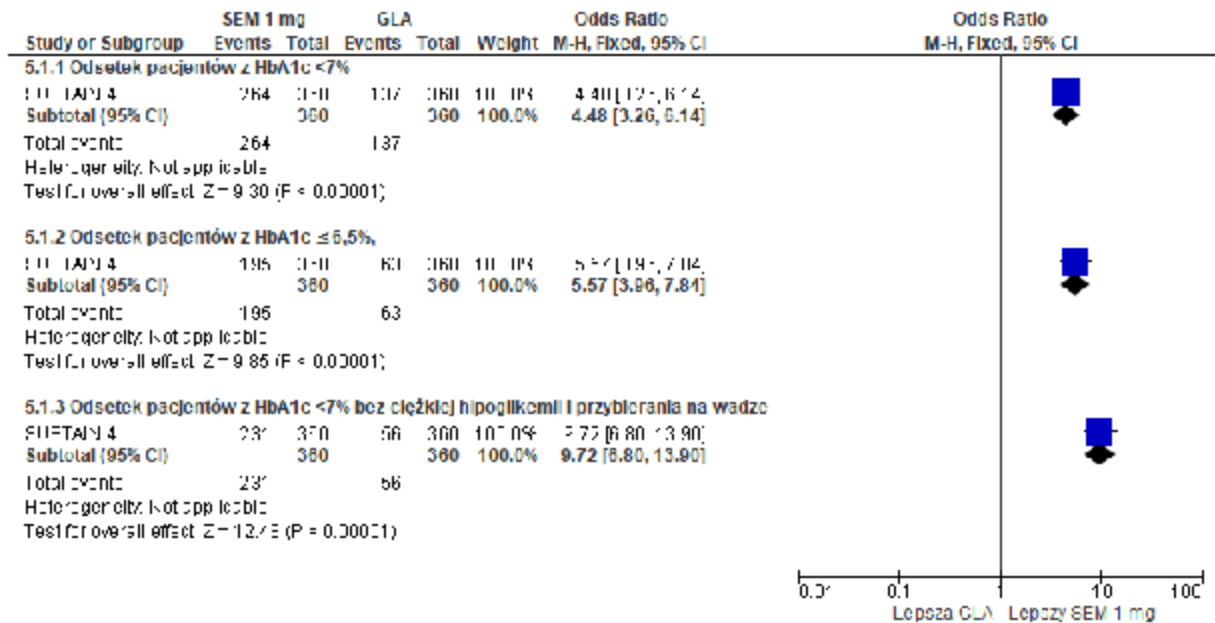
- Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%: OR=5,57 [95%CI: 3,96; 7,84], p<0,0001; RD=0,37 [95%CI: 0,30; 0,43], p<0,0001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=3 [95% CI: 3; 4].
- Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze: OR=9,72 [95%CI: 6,80; 13,90], p<0,0001; RD=0,49 [95%CI: 0,42; 0,55], p<0,0001; NNT<sub>30 tyg.</sub>=3 [95% CI: 2; 3].

**Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> < 7%, HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze.**

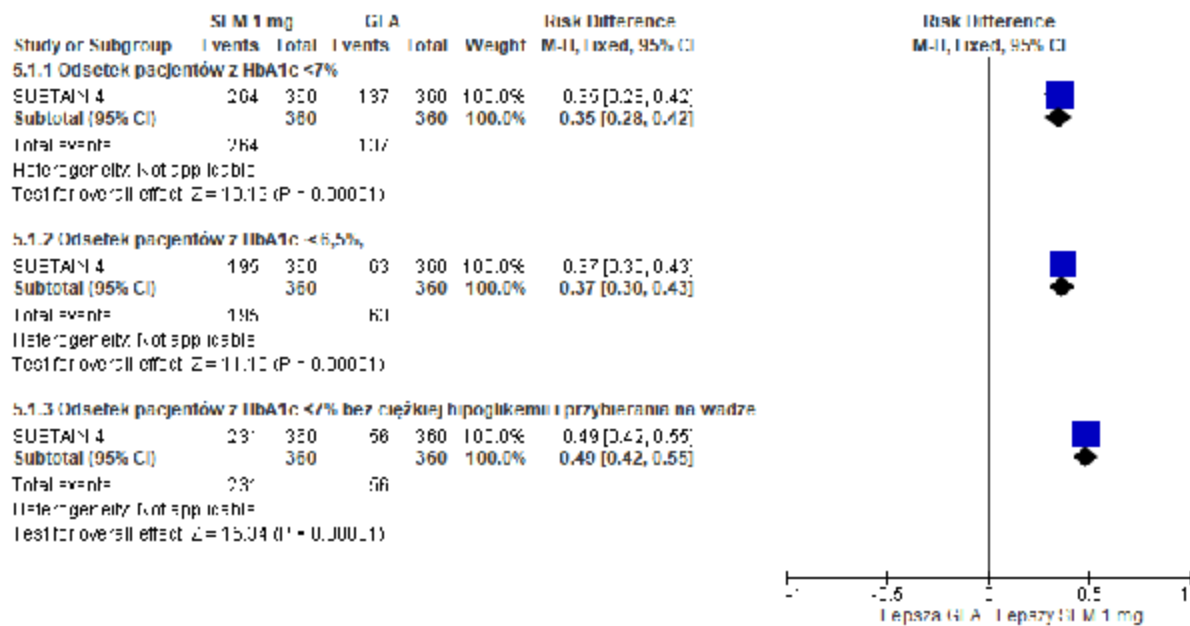
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%	SEM 1 mg	360	264 (73)	4,48 [3,26; 6,14] 0,35 [0,28; 0,42]	<0,0001 <0,0001	3 [3; 4]
	GLA	360	137 (38)			
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	SEM 1 mg	360	195 (54)	5,57 [3,96; 7,84] 0,37 [0,30; 0,43]	<0,0001 <0,0001	3 [3; 4]
	GLA	360	63 (18)			
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	SEM 1 mg	360	231 (64)	9,72 [6,80; 13,90] 0,49 [0,42; 0,55]	<0,0001 <0,0001	3 [2; 3]
	GLA	360	56 (16)			

\*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

**Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> < 7%, HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR).**



**Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> < 7%, HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA<sub>1c</sub> < 7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD).**



### 1.1.8.2 Masa ciała

#### Masa ciała, BMI, obwód talii - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 stosowanie SEM 1 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała oraz wskaźnika BMI a także istotnie statystycznie większą redukcję obwodu talii w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

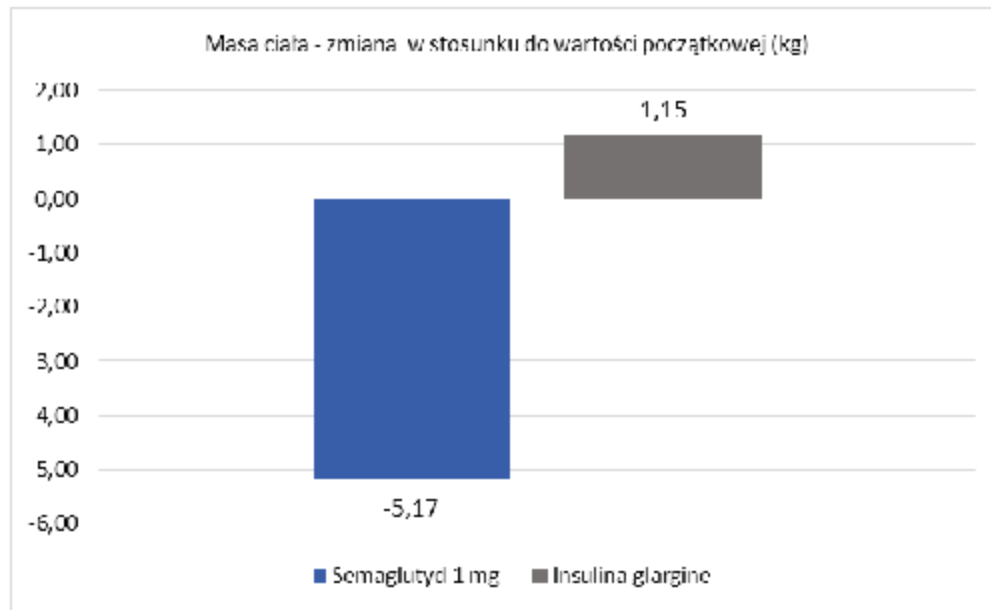
- Masa ciała: MD=-6,33 kg [95%CI: -6,99; -5,67], p<0,0001.
- BMI: MD=-2,27 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -2,51; -2,04], p<0,0001.
- Obwód talii: MD=-4,76 cm [95%CI: -5,59; -3,93], p<0,0001.

**Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Masa ciała.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95%CI]	p
Masa ciała, kg	SEM 1 mg	360	94,0 (22,5)	-5,17 [-5,66; -4,71]	-6,33 [-6,99; -5,67]	<0,0001
	GLA	360	92,6 (21,5)	1,15 [0,70; 1,61]		
BMI, kg/m <sup>2</sup>	SEM 1 mg	360	33,0 (6,5)	-1,85 [-2,02; -1,69]	-2,27 [-2,51; -2,04]	<0,0001
	GLA	360	33,0 (6,5)	0,42 [0,26; 0,59]		
Obwód talii, cm	SEM 1 mg	360	bd	-4,54 [-5,16; -3,96]	-4,76 [-5,59; -3,93]	<0,0001

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia [95%CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95%CI]	p
	GLA	360	bd	0,22 [-0,35; 0,79]		

Ryc. 18. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (kg).



#### Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i o  $\geq 10\%$  w porównaniu do GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$ : OR=20,86 [95%CI: 12,29; 35,41],  $p < 0,0001$ ; RD=0,46 [95%CI: 0,41; 0,52],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>30 tyg.</sub>=3 [95% CI: 2; 3].
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 10\%$ : OR=11,10 [95%CI: 4,72; 26,10],  $p < 0,0001$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,18],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>30 tyg.</sub>=8 [95% CI: 6; 10].

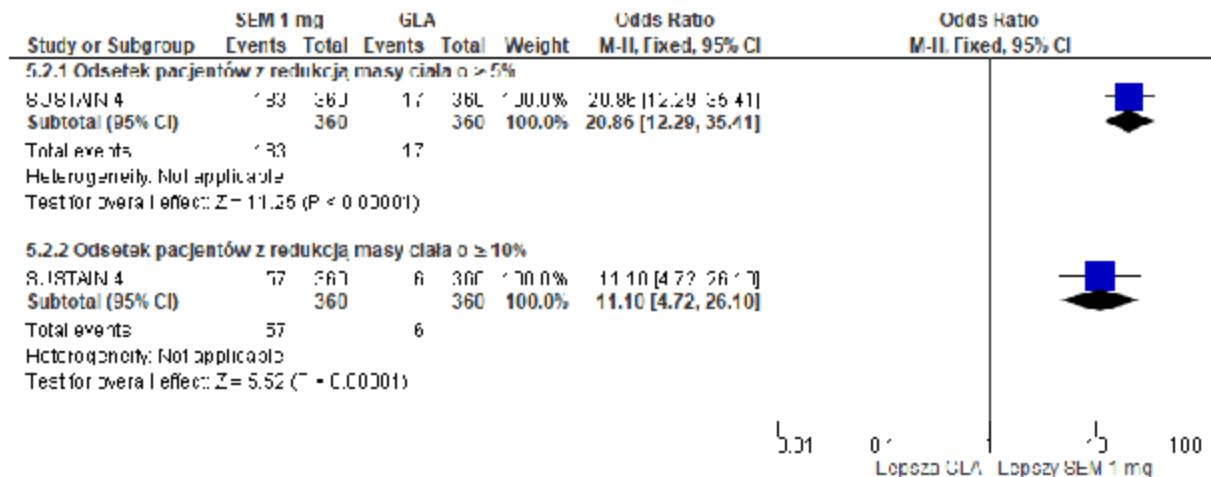
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$ .

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$	SEM 1 mg	360	183 (51)	20,86 [12,29; 35,41]	<0,0001	3 [2; 3]
	GLA	360	17 (5)	0,46 [0,41; 0,52]	<0,0001	
	SEM 1 mg	360	57 (16)	11,10 [4,72; 26,10]	<0,0001	8 [6; 10]

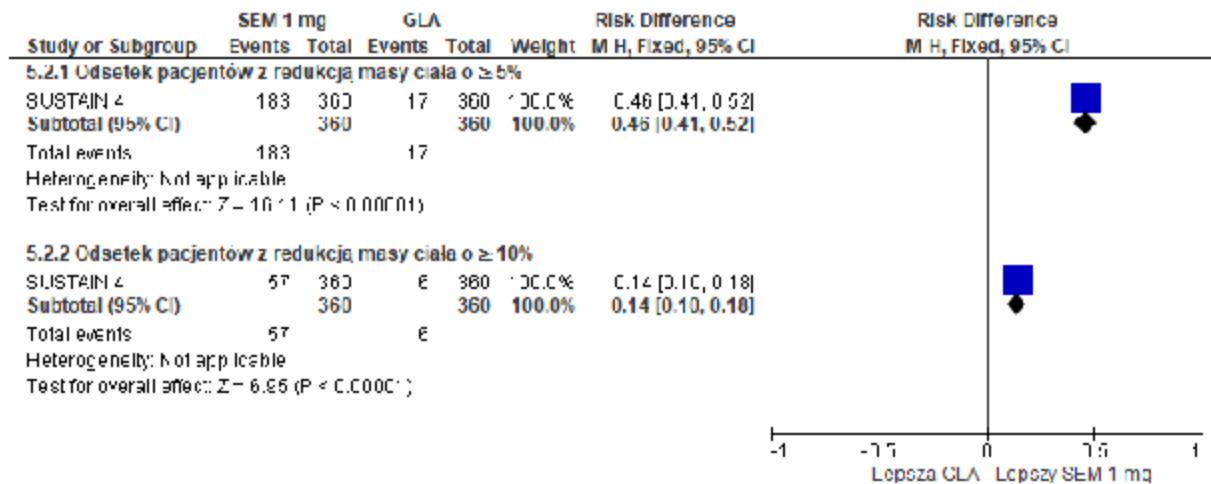
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR [95%CI]* RD [95%CI]*	p	NNT [95%CI]
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 10\%$	GLA	360	6 (2)	0,14 [0,10; 0,18]	<0,0001	

\*Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji

Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  (OR).



Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  (RD).



### 1.1.8.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

#### SBP, DBP, częstość rytmu serca - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję SBP oraz istotnie statystycznie większy wzrost częstości rytmu serca w porównaniu do grupy GLA. Odpowiednio:

- SBP: MD=-3,50 mmHg [95%CI: -5,46; -1,54], p=0,0005.

- Częstość rytmu serca: MD=3,19 bpm [95%CI: 1,88; 4,50],  $p < 0,0001$ .

Zmiany DBP były porównywalne w obu grupach.

**Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana, średnia [95% CI]	SEM 1 mg vs GLA MD [95% CI]	p
DBP, mm Hg	SEM 1 mg	360	bd	-0,98 [-1,85; -0,12]	0,45 [-0,74; 1,64]	ns
	GLA	360	bd	-1,44 [-2,26; -0,63]		
SBP, mm Hg	SEM 1 mg	360	bd	-5,17 [-6,62; -3,76]	-3,50 [-5,46; -1,54]	0,0005
	GLA	360	bd	-1,68 [-3,02; -0,33]		
Częstość rytmu serca, bpm	SEM 1 mg	360	bd	3,14 [2,20; 4,09]	3,19 [1,88; 4,50]	<0,0001
	GLA	360	bd	-0,05 [-0,95; 0,85]		

DBP (ang. *diastolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP (ang. *systolic blood pressure*) - ciśnienie tętnicze skurczowe; bpm - uderzenia na minutę (ang. *beats per minute*)

#### CRP o wysokiej czułości, inhibitor aktywatora plazminogenu-1 - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję markerów ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do GLA. Otrzymano następujące wyniki:

- CRP o wysokiej czułości: ETR=0,64 [95%CI: 0,56; 0,74],  $p < 0,0001$ .
- Inhibitor aktywatora plazminogenu-1: ETR=0,85 [95%CI: 0,78; 0,94],  $p = 0,001$ .

**Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SD)	Zmiana średnia geometryczna* (SE)	SEM 1 mg vs GLA ETR [95%CI]	p
CRP o wysokiej czułości, mg/L	SEM 1 mg	360	bd	0,62 (0,03)	0,64 [0,56; 0,74]	<0,0001
	GLA	360	bd	0,96 (0,04)		
Inhibitor aktywatora plazminogenu-1, mg/l	SEM 1 mg	360	bd	0,75 (0,030)	0,85 [0,78; 0,94]	0,001
	GLA	360	bd	0,87 (0,03)		

CRP (ang. C Reactive Protein) - białko C-reaktywne; \*stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

### 1.1.8.4 Gospodarka lipidowa

#### TC, LDL, HDL, VLDL, TG, wolne kwasy tłuszczowe - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg poziom cholesterolu całkowitego, LDL, VLDL i trójglicerydów był istotnie statystycznie zmniejszony w porównaniu z GLA, a poziom cholesterolu HDL istotnie statystycznie zwiększony. Odpowiednio:

- Cholesterol całkowity: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0032.
- Cholesterol LDL: ETR=0,93 [95%CI: 0,90; 0,97], p=0,0015.
- Cholesterol VLDL: ETR=0,94 [95%CI: 0,89; 0,99], p=0,0324.
- Trójglicerydy: ETR=0,94 [95%CI: 0,88; 0,99], p=0,0295.
- Cholesterol HDL: ETR=1,02 [95%CI: 1,00; 1,05], p=0,0292.

Zmiany poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w grupie SEM 1 mg oraz GLA były porównywalne - wynik dla porównania był nieistotny statystycznie.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa.

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość początkowa (SE)	Zmiana średnia geometryczna * (SE)	SEM 1 mg vs GLA, ETR [95% CI]	p
TC, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,95 (0,01)	0,96 [0,94; 0,99]	0,0032
	GLA	360	bd	0,99 (0,01)		
LDL, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,95 (0,01)	0,93 [0,90; 0,97]	0,0015
	GLA	360	bd	1,02 (0,01)		
HDL, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	1,00 (0,01)	1,02 [1,00; 1,05]	0,0292
	GLA	360	bd	0,98 (0,01)		
VLDL, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,88 (0,02)	0,94 [0,89; 0,99]	0,0324
	GLA	360	bd	0,93 (0,02)		
TG, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,87 (0,02)	0,94 [0,88; 0,99]	0,0295
	GLA	360	bd	0,93 (0,02)		
Wolne kwasy tłuszczowe, mmol/L	SEM 1 mg	360	bd	0,91 (0,02)	0,98 [0,92; 1,04]	0,5210
	GLA	360	bd	0,93 (0,02)		

TC (ang. *total cholesterol*) - cholesterol całkowity; LDL (ang. *low density lipoprotein*) - lipoproteina niskiej gęstości; HDL (ang. *high density lipoprotein*) - lipoproteina wysokiej gęstości; VLDL (ang. *very low density lipoprotein*) - lipoproteina bardzo niskiej gęstości; TG - trójglicerydy; \*stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej.

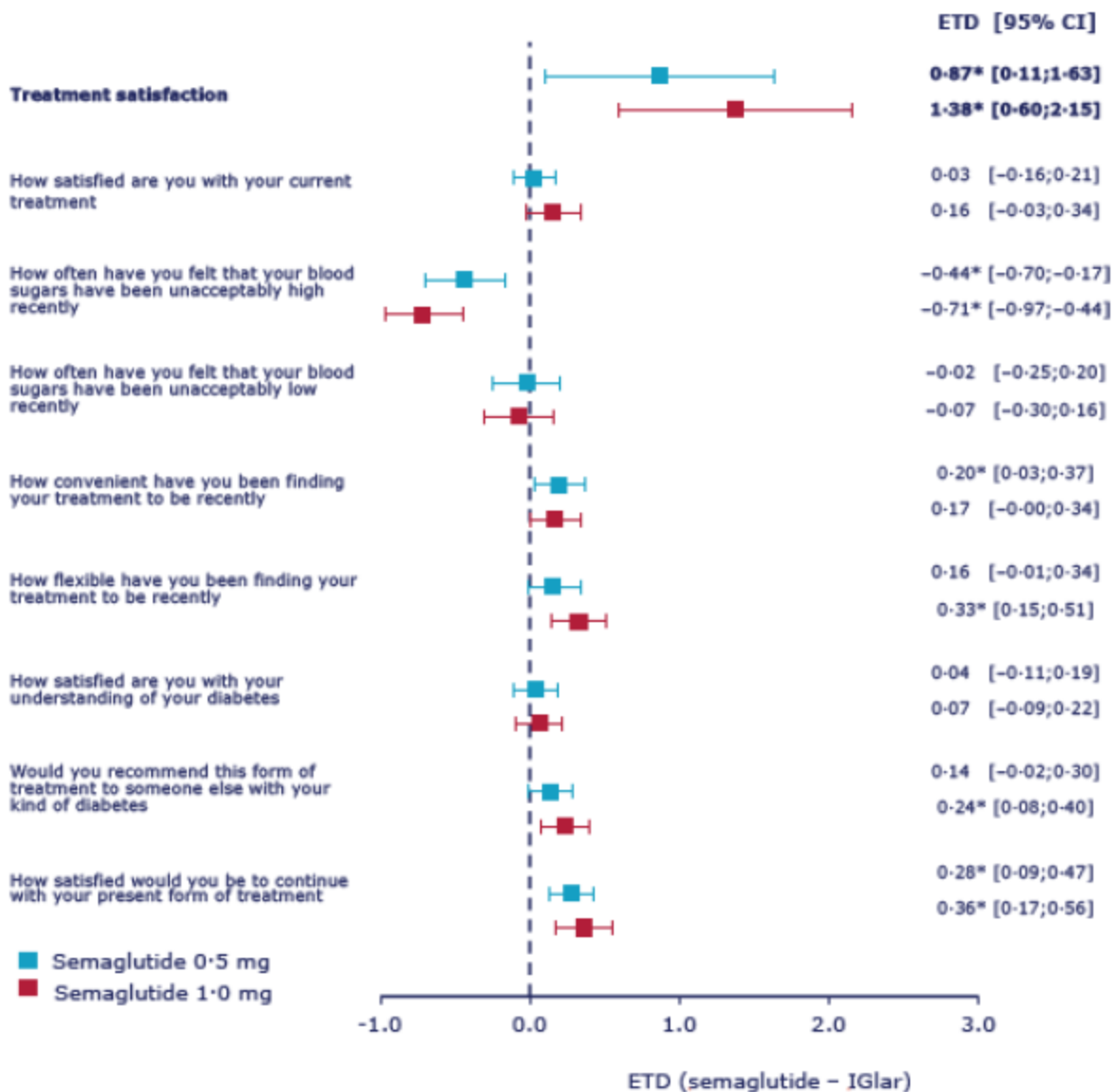
### 1.1.8.5 Jakość życia

W badaniu SUSTAIN 4 jakość życia oceniono za pomocą dwóch kwestionariuszy: SF-36v2 i kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ, ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*).

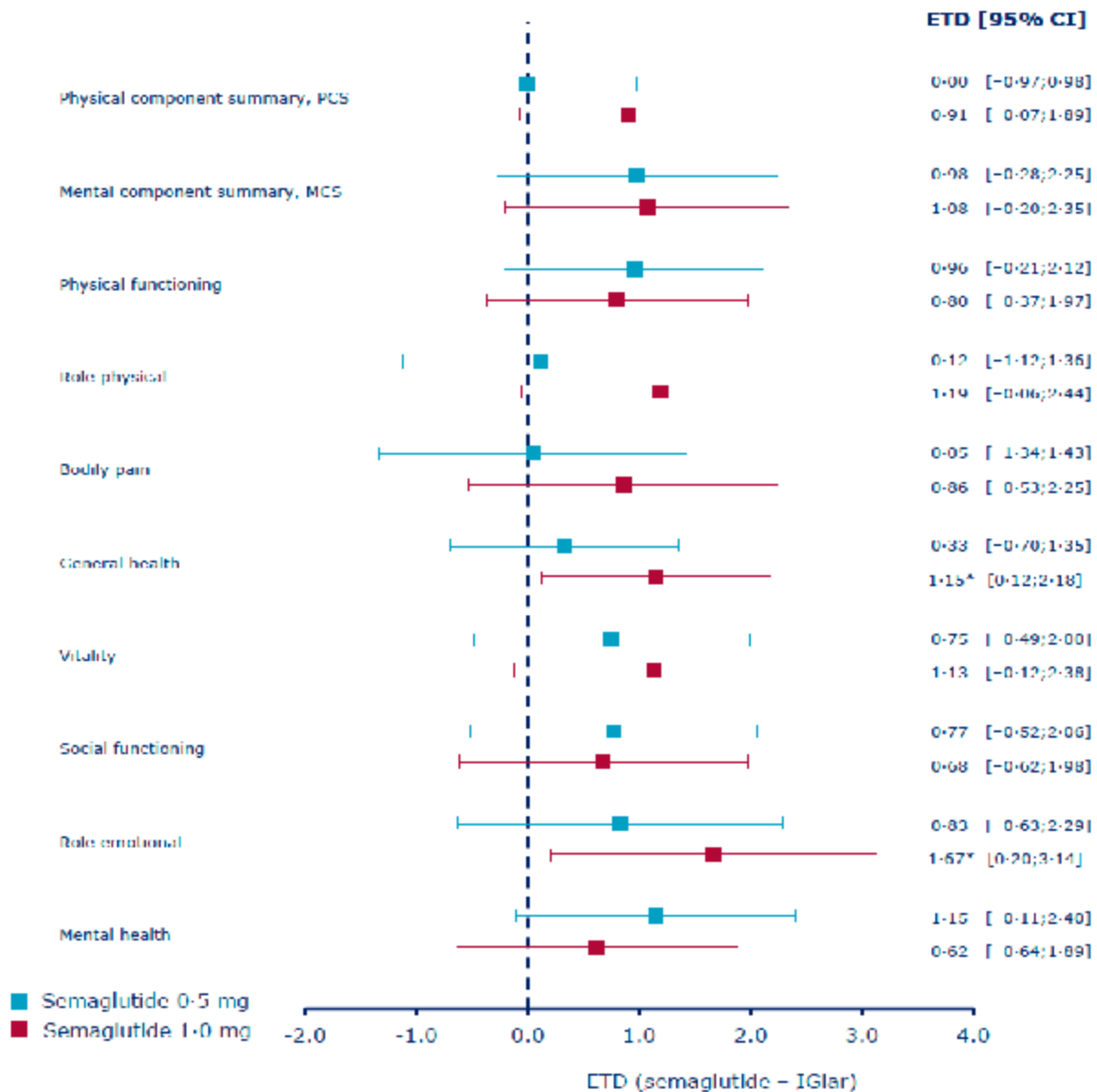
W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z GLA (SEM 1 mg - poprawa o 5,6 pkt. vs GLA - poprawa o 3,7 pkt;  $p=0,0005$ ).

W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA zaobserwowano poprawę w dwóch domenach: rola ograniczeń emocjonalnych i ogólne zdrowie.

Ryc. 21. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



Ryc. 22. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).



## 1.1.9 Wyniki bezpieczeństwa SEM 0,5 mg vs GLA

### 1.1.9.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

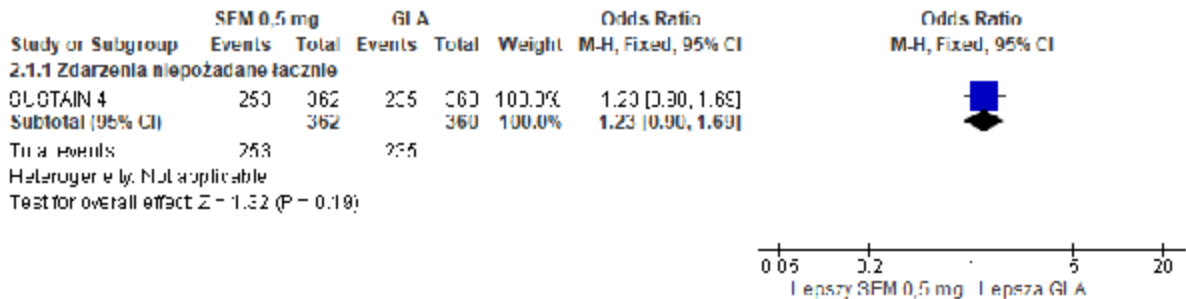
W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i insuliny glargine.



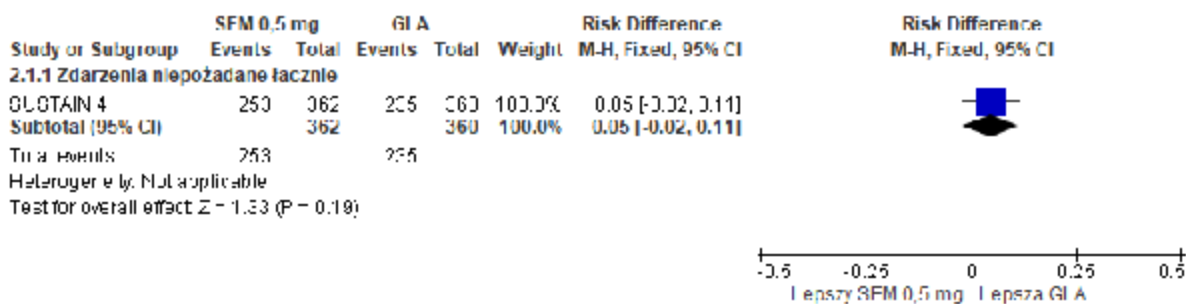
Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,23 [0,90, 1,69]	ns	0,05 [-0,02, 0,11]	ns	na

Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



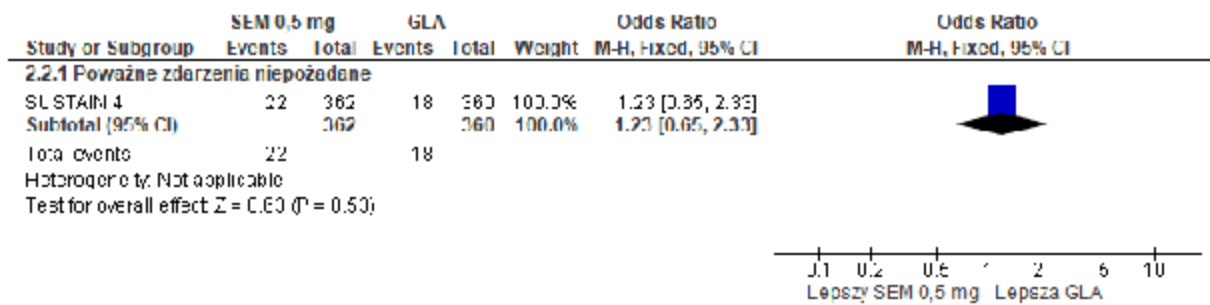
### 1.1.9.2 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu grupach.

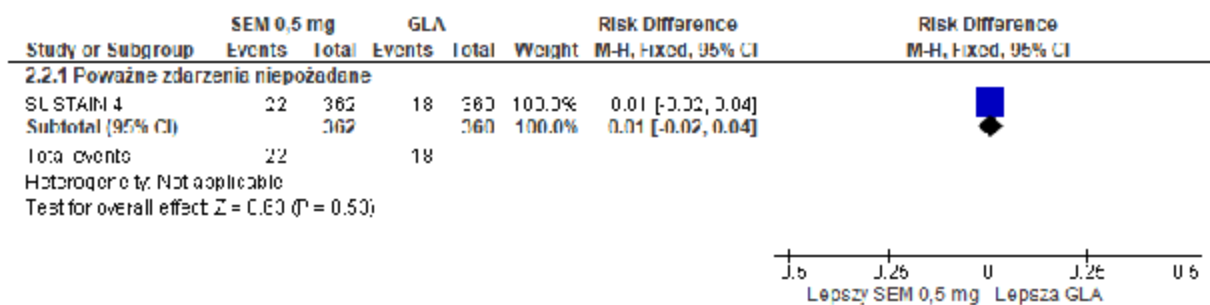
Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,23 [0,65, 2,33]	ns	0,01 [-0,02, 0,04]	ns	na

Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



### 1.1.9.3 Zgony

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano 4 zgony\* a w grupie GLA odnotowano 2 zgony\*\*. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

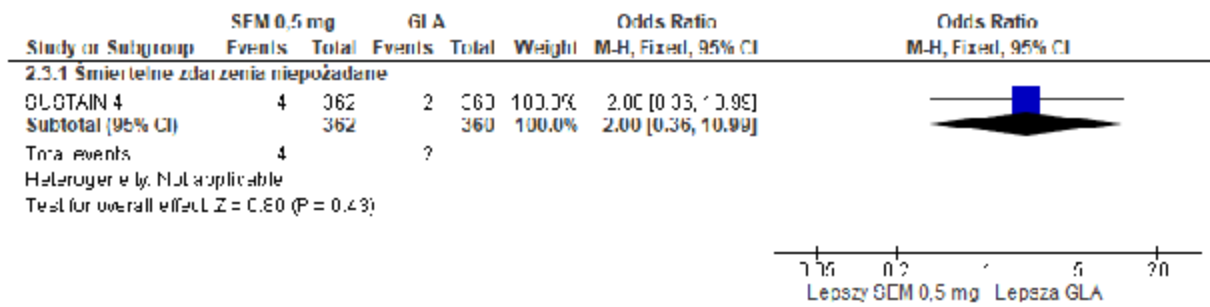
\*3 zgony sercowo-naczyniowe potwierdzone przez komisję orzekającą o zdarzeniu, 1 zgon z powodu raka trzustki został odnotowany w 149 dniu badania (oceniony jako prawdopodobnie związany z badanym lekiem).

\*\*2 zgony sercowo-naczyniowe potwierdzone przez komisję orzekającą o zdarzeniu.

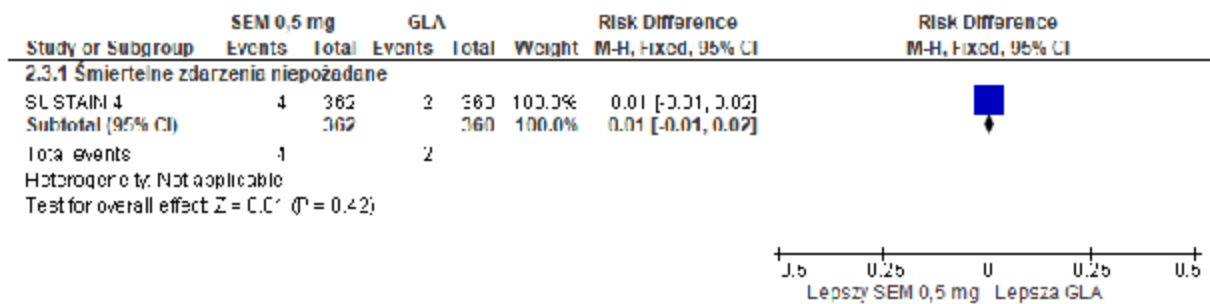
Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Śmiertelne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	362/360	2,00 [0,36, 10,99]	ns	0,01 [-0,01, 0,02]	ns	na

Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (OR).



Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (RD).



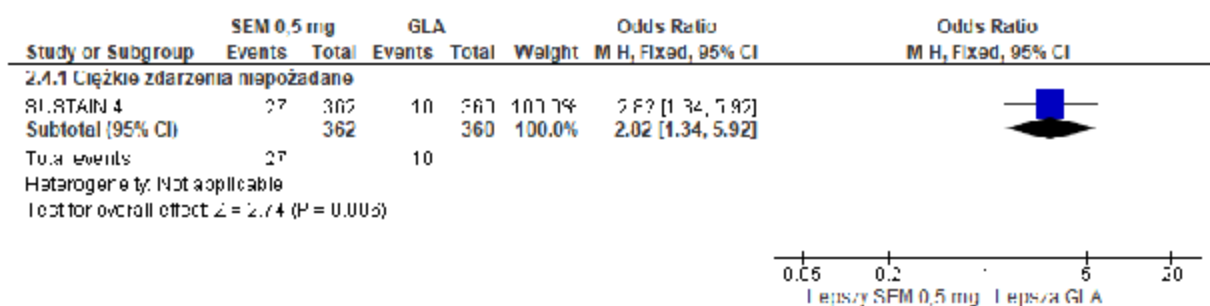
### 1.1.9.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg występowały ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=2,82 [95%CI: 1,34; 5,92],  $p < 0,006$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08];  $p < 0,004$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=21 [95%CI: 12; 67].

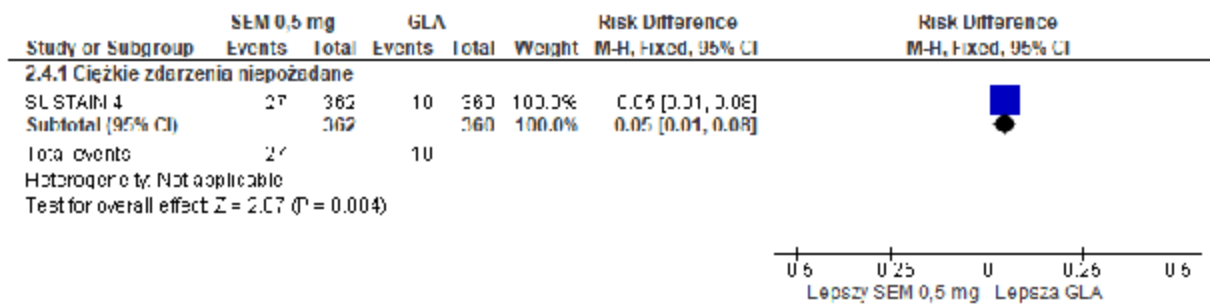
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	2,82 [1,34; 5,92]	0,006	0,05 [0,01; 0,08]	0,004	21 [12; 67]

Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



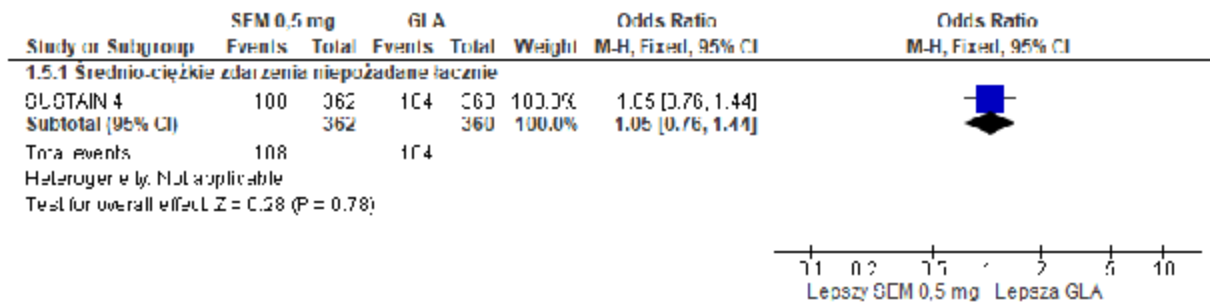
### 1.1.9.5 Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach semaglutylu 0,5 mg i insuliny głargine.

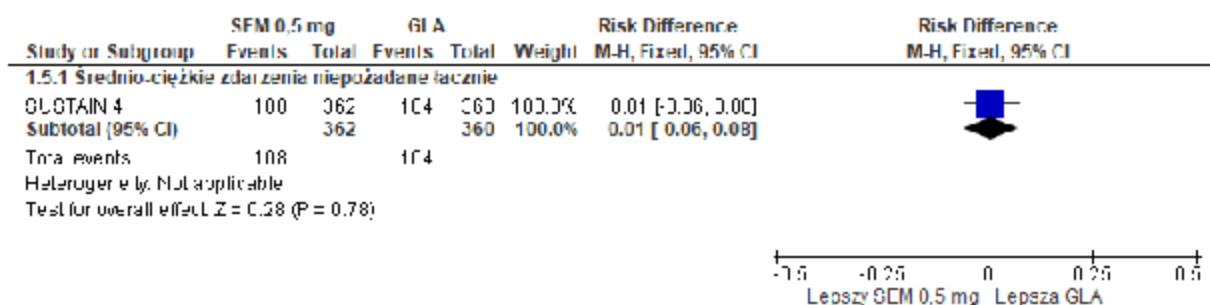
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,05 [0,76; 1,44]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na

Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



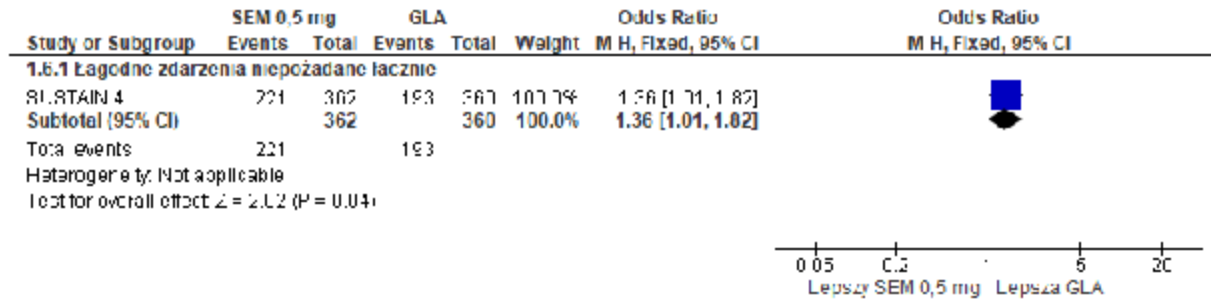
### 1.1.9.6 Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg występowały łagodne zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,36 [95%CI: 1,01; 1,82], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,00; 0,15]; p=0,04; NNH<sub>35 tyg.</sub>=13 [95%CI: 6; 411].

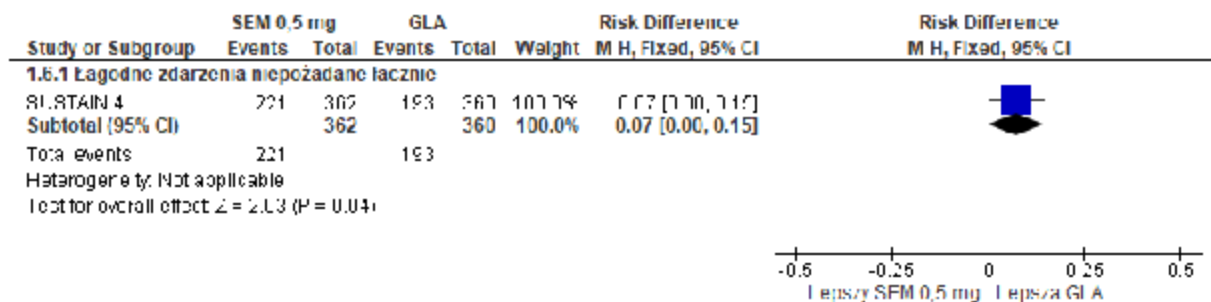
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	1,36 [1,01; 1,82]	0,04	0,07 [0,00; 0,15]	0,04	13 [6; 411]

Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



### 1.1.9.7 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 0,5 mg występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=5,20 [95%CI: 1,76; 15,38], p=0,003; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,07]; p=0,0008; NNH<sub>35 tyg.</sub>=22 [95%CI: 14; 54].

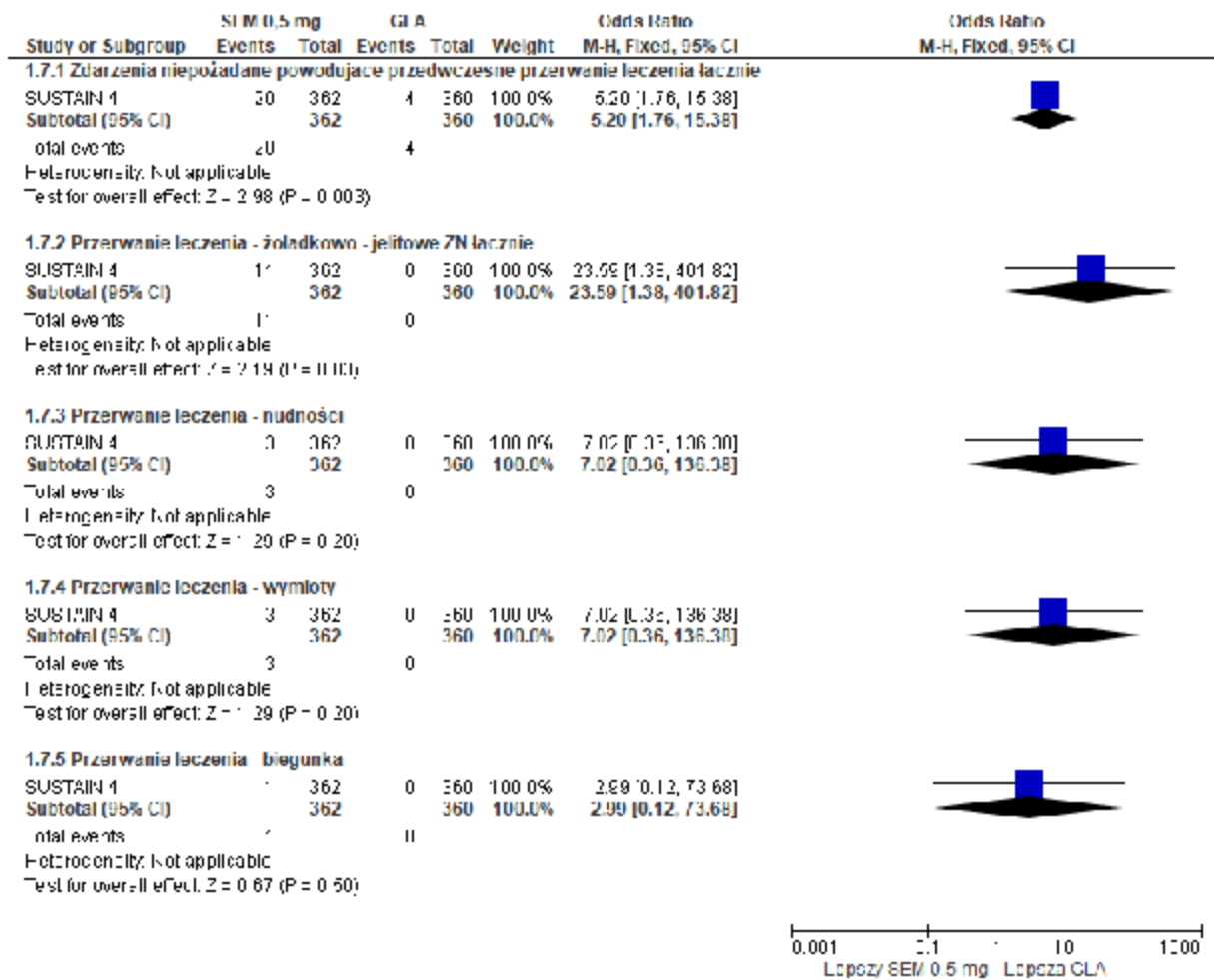
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=23,59 [95%CI: 1,38; 401,82], p=0,03; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05]; p=0,001; NNH<sub>35 tyg.</sub>=32 [95%CI: 20; 83].

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia takie jak: nudności, wymioty, biegunka częściej występowały w grupie interwencji (SEM 0,5 mg) w porównaniu z insuliną glarginę, jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

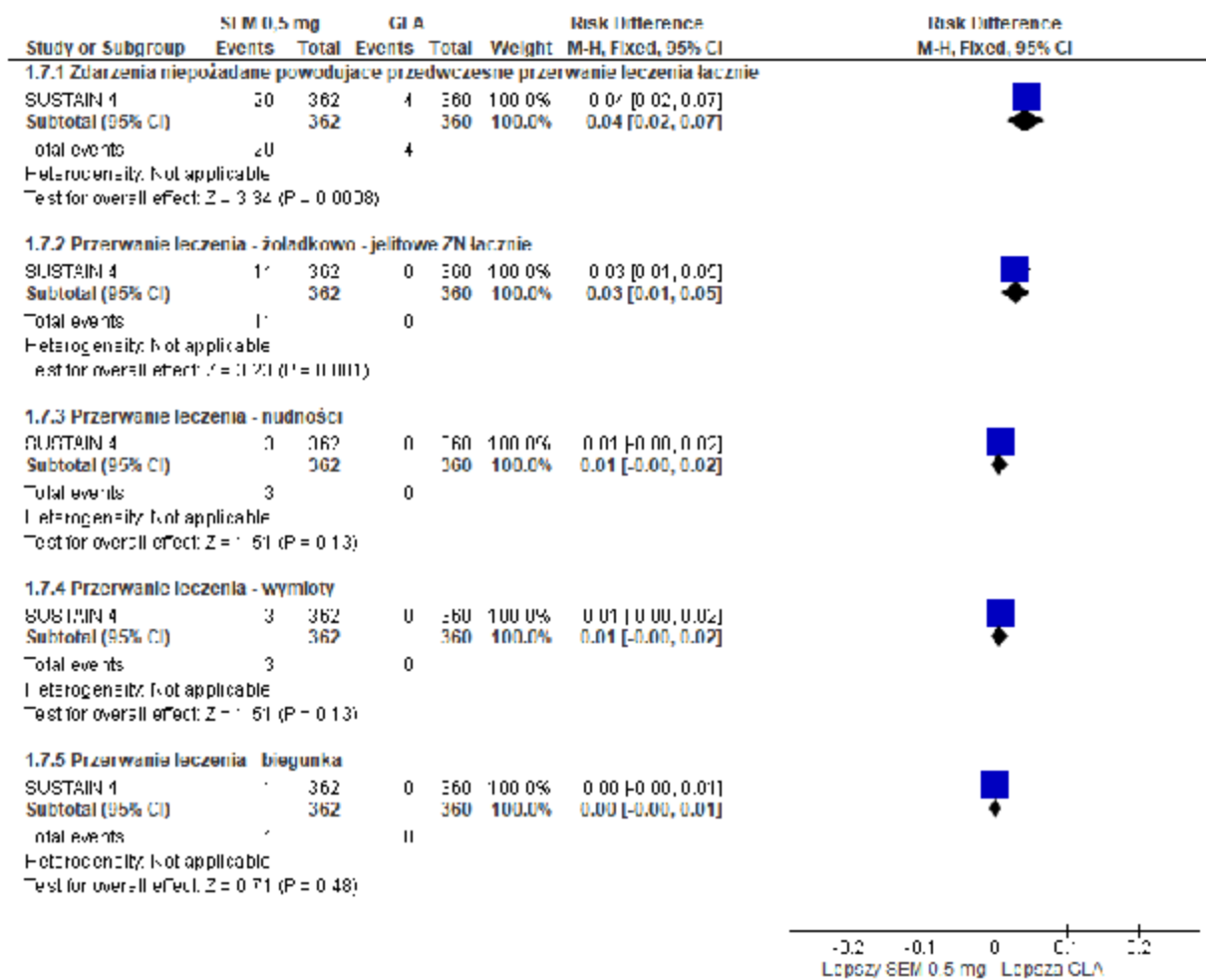
**Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	362/360	5,20 [1,76; 15,38]	0,003	0,04 [0,02; 0,07]	0,0008	22 [14; 54]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	23,59 [1,38; 401,82]	0,03	0,03 [0,01; 0,05]	0,001	32 [20; 83]
Nudności	362/360	7,02 [0,36; 136,38]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
Wymioty	362/360	7,02 [0,36; 136,38]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
Biegunka	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na

Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



### 1.1.9.8 Hipoglikemia

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,39 [95%CI: 0,21; 0,72], p=0,002; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,02]; p=0,002.

Większość epizodów hipoglikemii w obu grupach zaobserwowano u pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik. Jednak w porównaniu z insuliną glargine w grupie SEM 0,5 mg odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów (którzy przyjmowali sulfonilomocznik), u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,41 [95%CI: 0,22; 0,78], p=0,006; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02]; p=0,004.

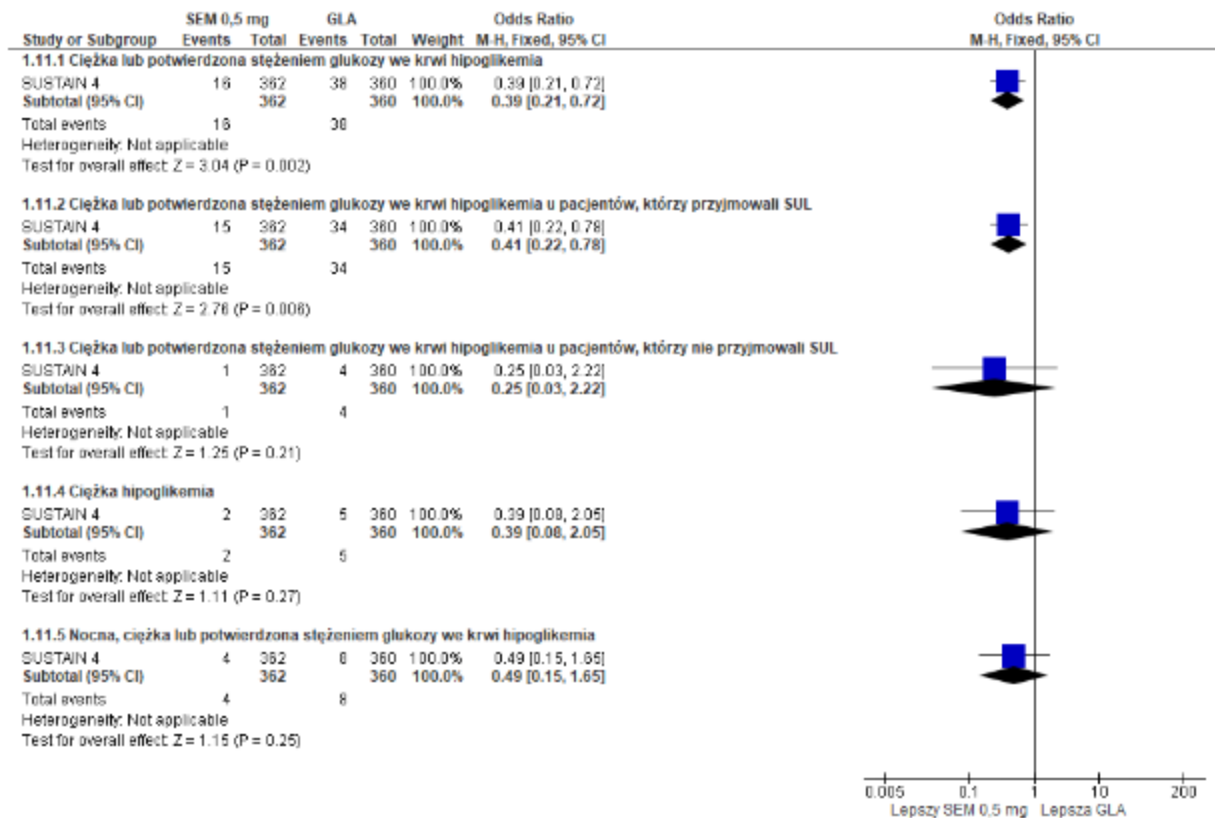
W grupie SEM 0,5 mg odnotowano także mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała: ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia (pacjenci, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika), ciężka hipoglikemia, nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.



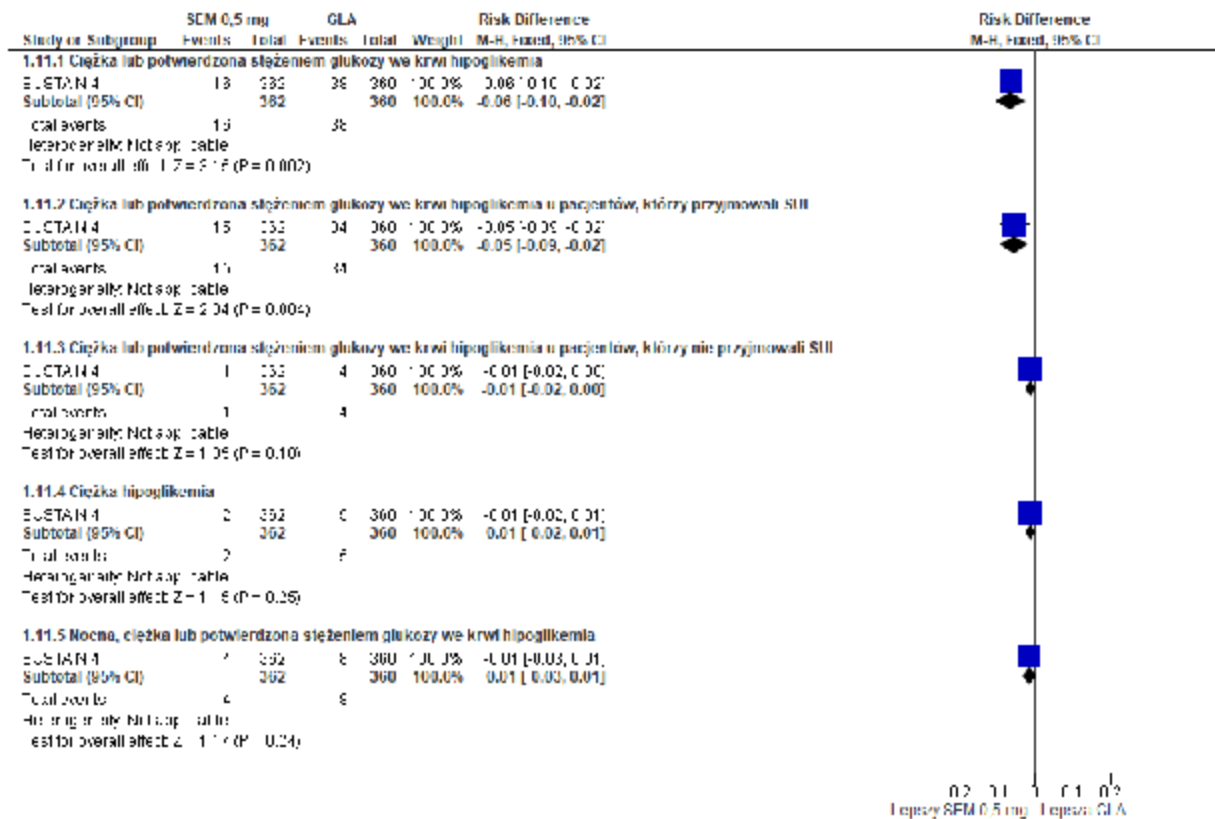
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	362/360	0,39 [0,21; 0,72]	0,002	-0,06 [-0,10; -0,02]	0,002	na
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonilomocznik	362/360	0,41 [0,22; 0,78]	0,006	-0,05 [-0,09; -0,02]	0,004	na
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika	362/360	0,25 [0,03; 2,22]	ns	-0,01 [-0,02; 0,00]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	362/360	0,39 [0,08; 2,05]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	362/360	0,49 [0,15; 1,65]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).



### 1.1.9.9 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

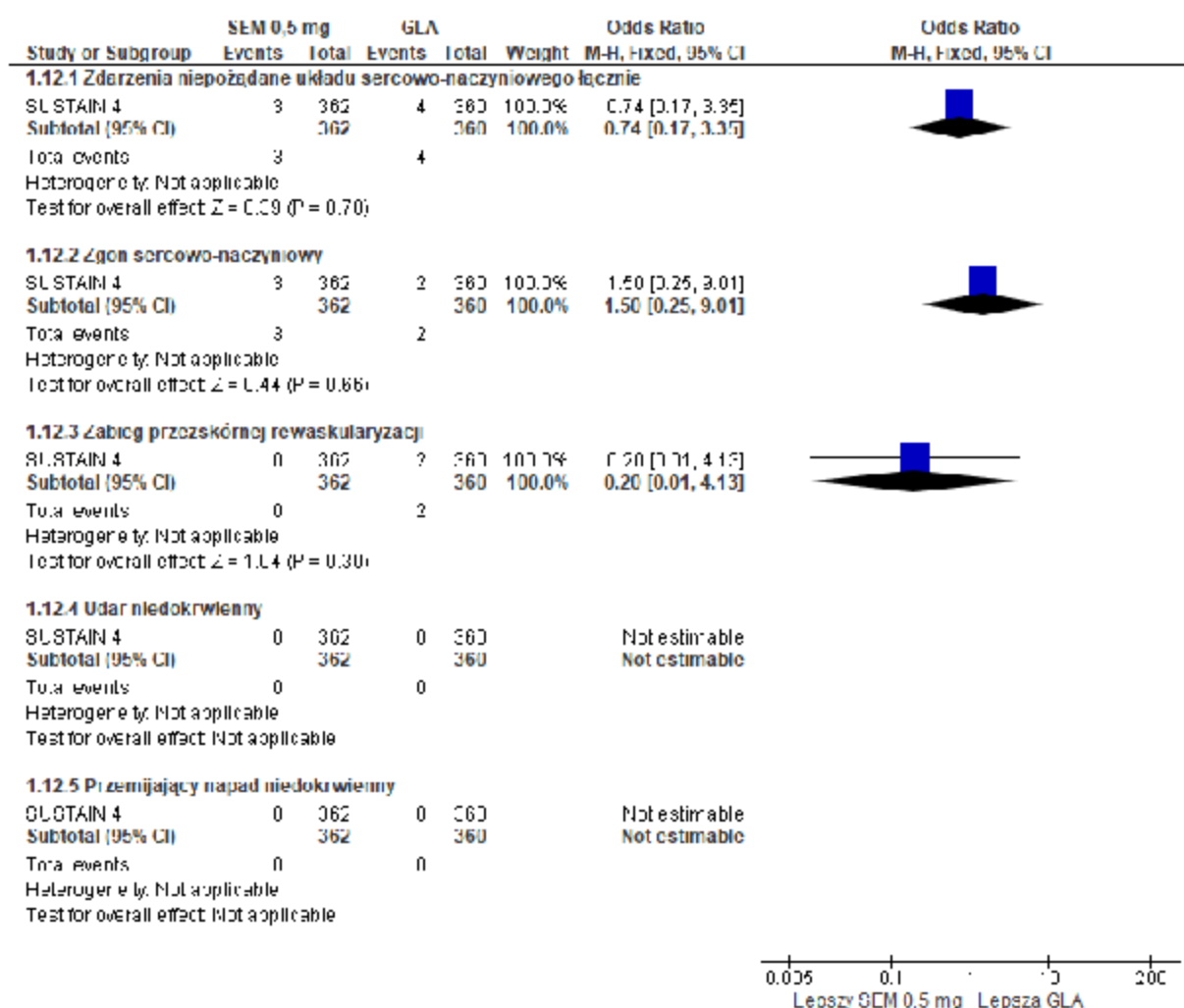
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. Jednak wyniki nie uzyskały istotności statystycznej. W przypadku odsetka pacjentów, u których zaobserwowano zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, udar niedokrwienny, oraz przemijający napad niedokrwienny wyniki były porównywalne w obu grupach. Także odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przezskórnej rewaskularyzacji był podobny w grupach SEM 0,5 mg i GLA.

**Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.**

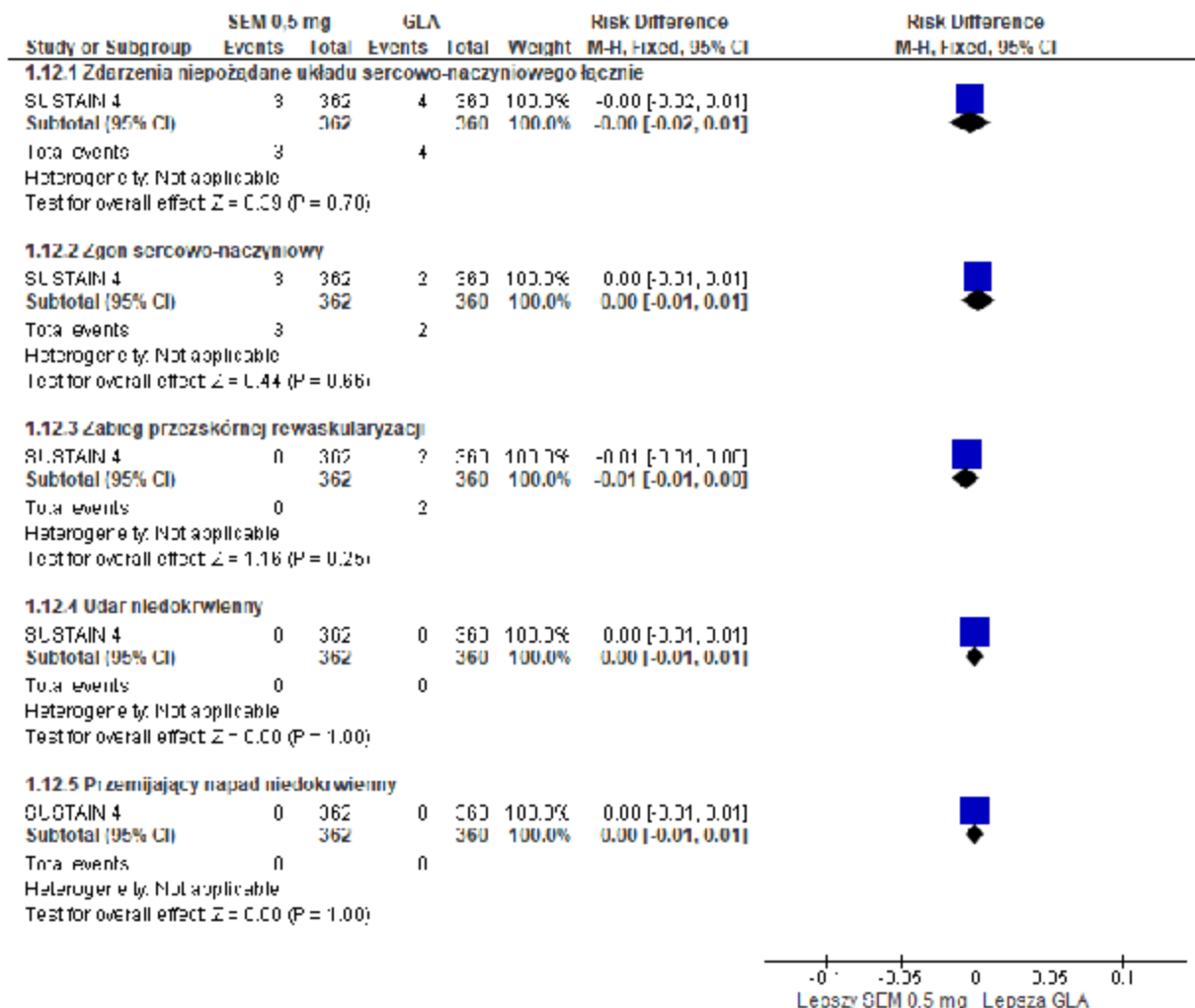
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	362/360	0,74 [0,17; 3,35]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	362/360	1,50 [0,25; 9,01]	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zabieg przezskórnej rewaskularyzacji	362/360	0,20 [0,01; 4,13]	ns	-0,01 [-0,01; 0,00]	ns	na
Udar niedokrwienny	362/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Przemijający udar niedokrwienny	362/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano

Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).



Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



### 1.1.9.10 Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie, średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane oraz łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

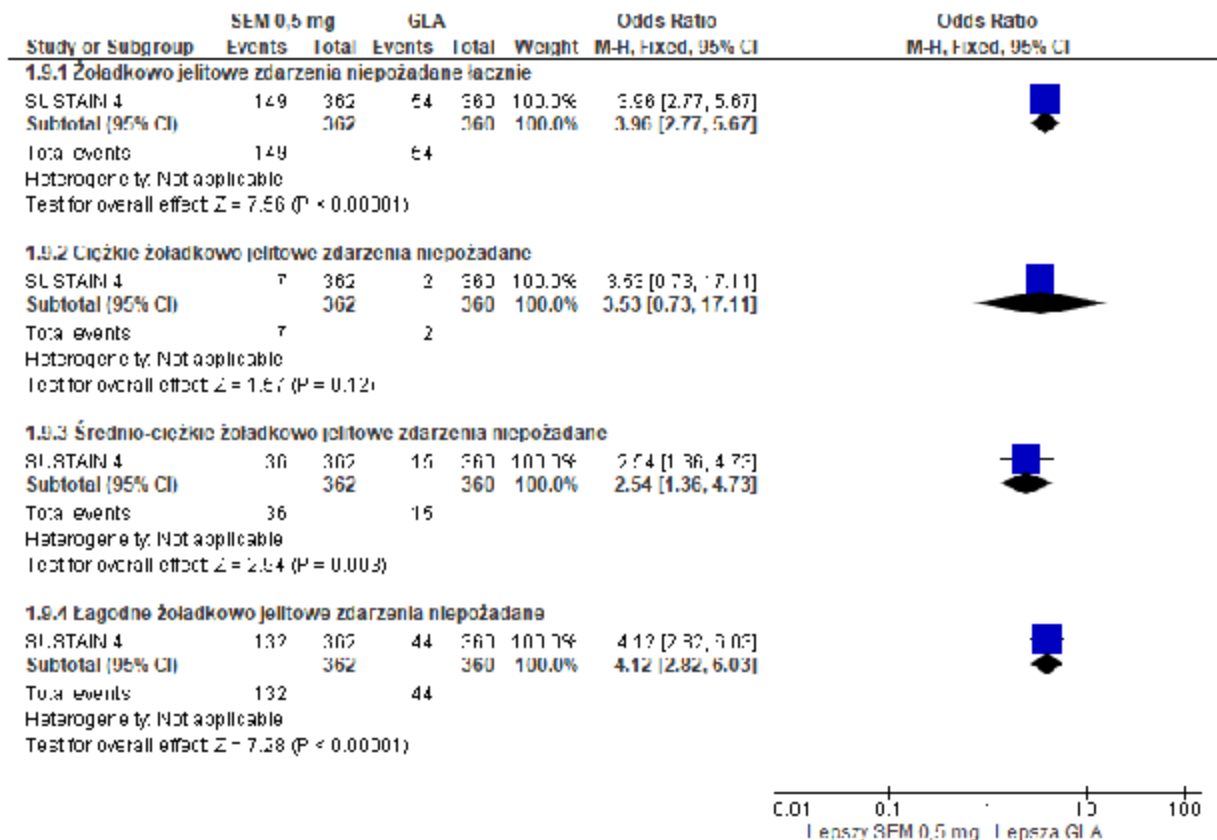
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie: OR=3,96 [95%CI: 2,77; 5,67],  $p < 0,00001$ ; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=3 [95%CI: 3; 5].
- Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=2,54 [95%CI: 1,36; 4,73],  $p = 0,003$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09];  $p = 0,002$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=17 [95%CI: 10; 48].
- Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR= 4,12 [95%CI: 2,82; 6,03],  $p < 0,00001$ ; RD=0,24 [95%CI: 0,18; 0,30];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=4 [95%CI: 3; 5].

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane był porównywalny w obu grupach.

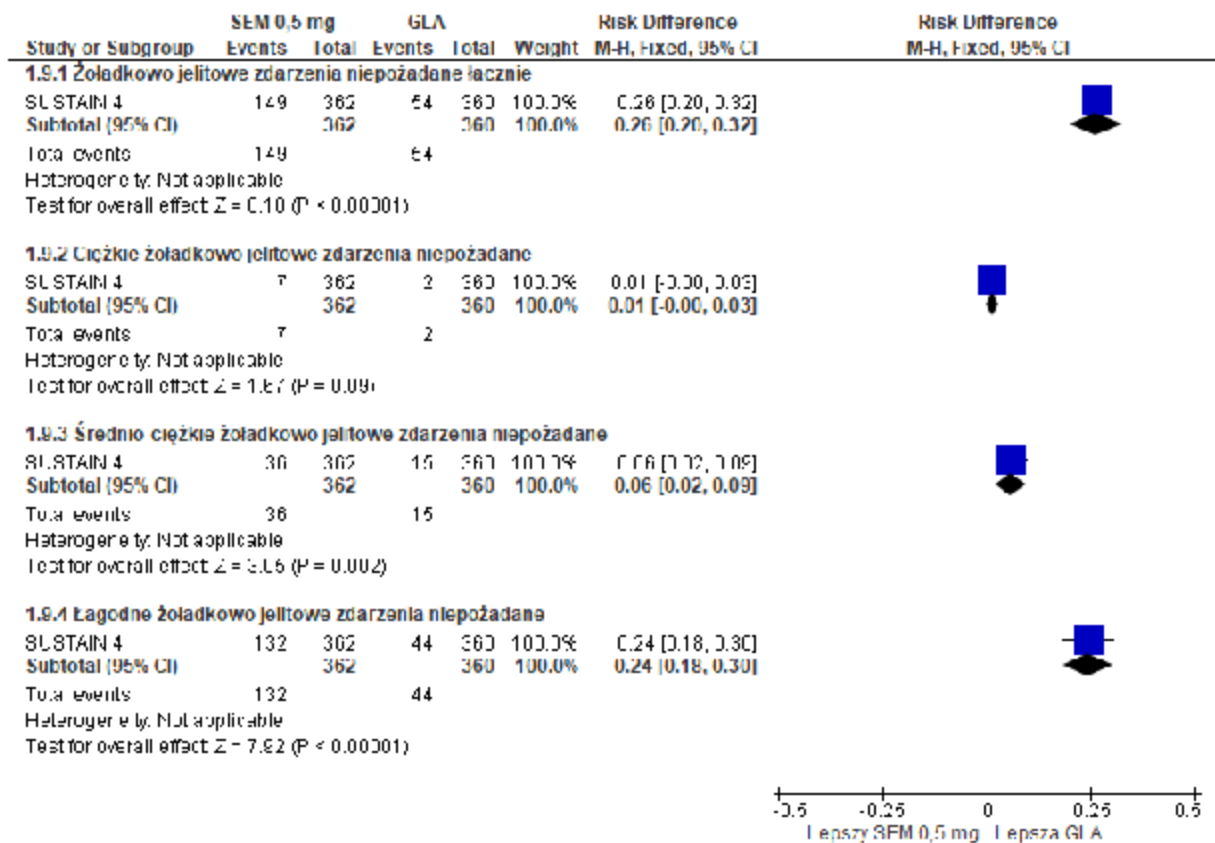
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	362/360	3,96 [2,77; 5,67]	<0,00001	0,26 [0,20; 0,32]	<0,00001	3 [3; 5]
Ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	362/360	3,53 [0,73; 17,11]	ns	0,01 [-0,00; 0,03]	ns	na
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	362/360	2,54 [1,36; 4,73]	0,003	0,06 [0,02; 0,09]	0,002	17 [10; 48]
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	362/360	4,12 [2,82; 6,03]	<0,00001	0,24 [0,18; 0,30]	<0,00001	4 [3; 5]

Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).



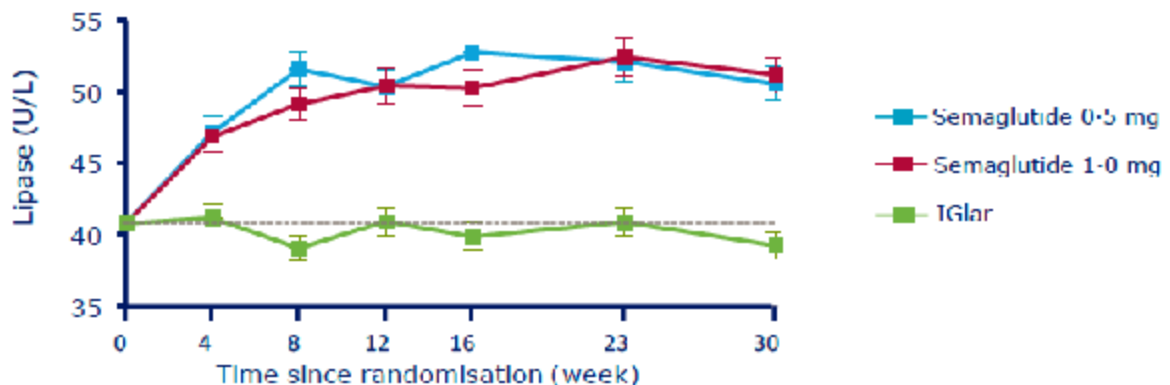
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).



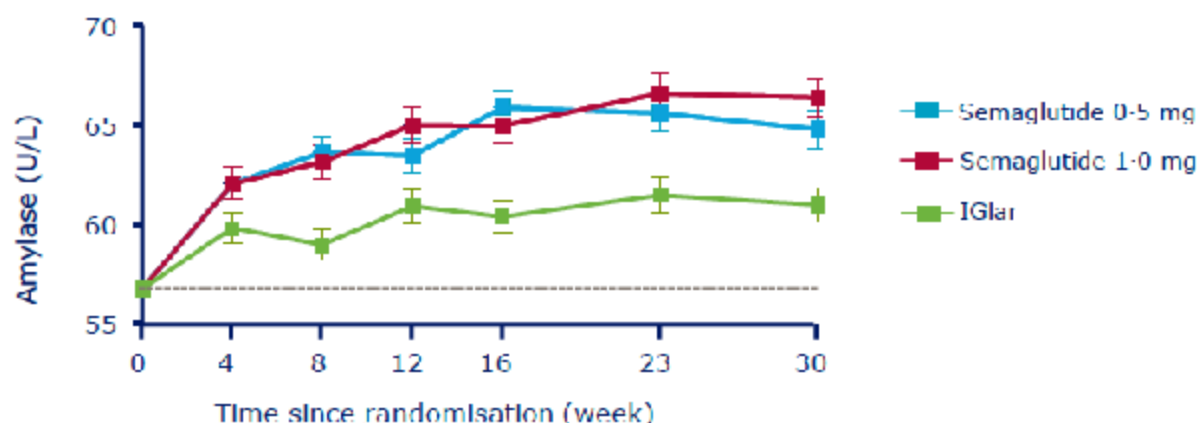
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większe stężenie enzymów trzustkowych w porównaniu z GLA.

Średnie stężenie lipazy i amylazy wzrosły w znacznie większym stopniu przy użyciu semaglutylidu 0,5 mg w porównaniu z insuliną głargine (lipaza:  $p < 0,0001$ ; amylaza:  $p = 0,0031$ ).

Ryc. 43. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg.



Ryc. 44. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30 tyg.



### 1.1.9.11 Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty oraz niestrawność w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

- Nudności: OR=7,21 [95%CI: 3,93; 13,25],  $p < 0,00001$ ; RD=0,18 [95%CI: 0,13; 0,22];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7].
- Biegunka: OR=4,19 [95%CI: 2,36; 7,43],  $p < 0,00001$ ; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,16];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub> = 8 [95%CI: 6; 13].
- Podwyższona lipaza: OR=2,54 [95%CI: 1,36; 4,73],  $p = 0,003$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09];  $p = 0,002$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub> = 17 [95%CI: 10; 48].
- Obniżony apetyt: OR=26,63 [95%CI: 3,59; 197,63],  $p = 0,001$ ; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,09];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub> = 15 [95%CI: 10; 25].
- Wymioty: OR=2,25 [95%CI: 1,09; 4,67],  $p = 0,03$ ; RD=0,04 [95%CI: 0,00; 0,07];  $p = 0,02$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub> = 27 [95%CI: 14; 219].
- Niestrawność: OR=6,14 [95%CI: 1,36; 27,62],  $p = 0,02$ ; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,05];  $p = 0,007$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub> = 36 [95%CI: 21; 131].

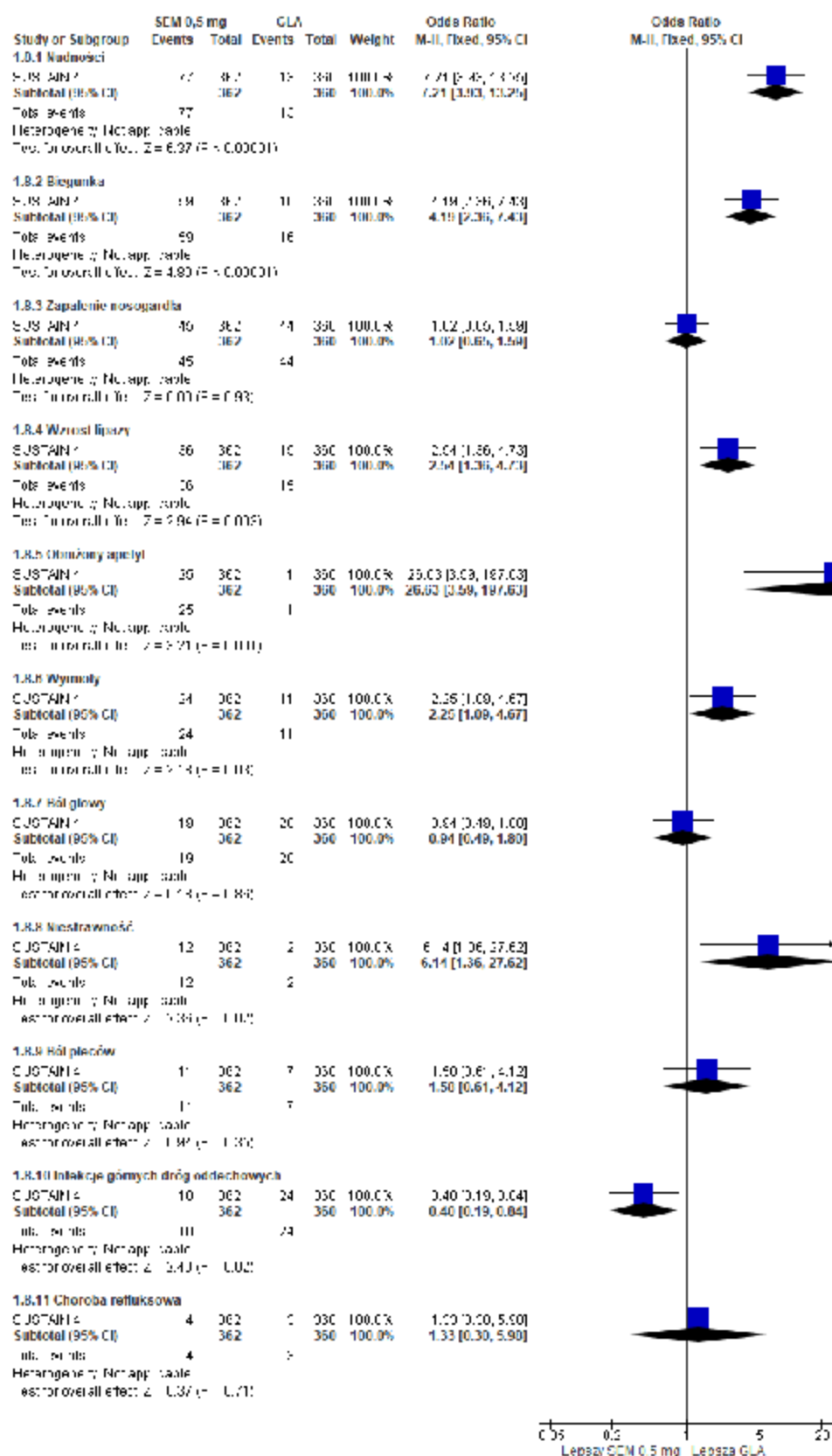
W grupie SEM 0,5 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,84],  $p = 0,02$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01];  $p = 0,01$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub> = 25 [95%CI: 14; 121].

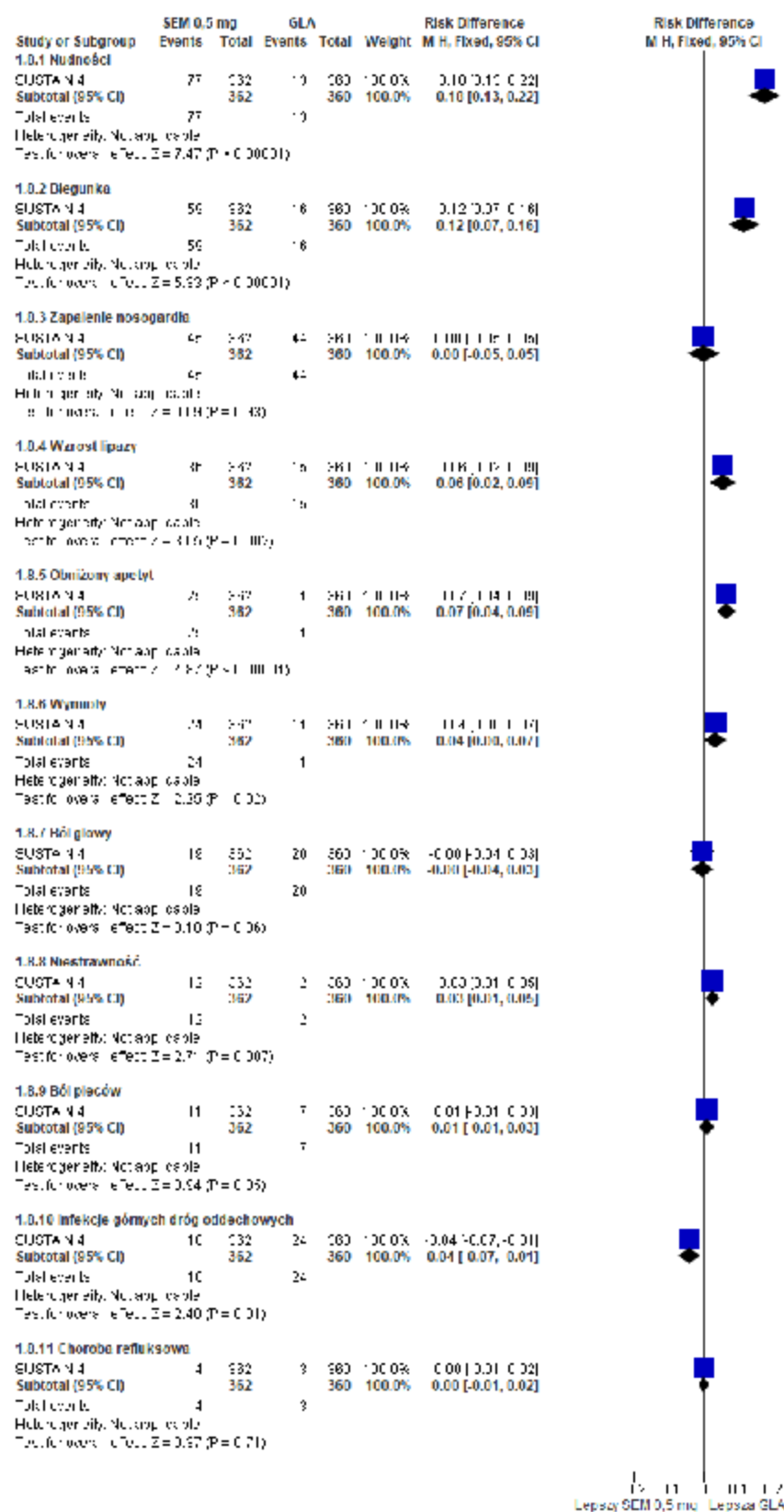
Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie nosogardła, ból głowy, ból pleców oraz chorobę refluksową był porównywalny w obu grupach.



**Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u  $\geq 5\%$  pacjentów.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	362/360	7,21 [3,93; 13,25]	<0,00001	0,18 [0,13; 0,22]	<0,00001	5 [4; 7]
Biegunka	362/360	4,19 [2,36; 7,43]	<0,00001	0,12 [0,07; 0,16]	<0,00001	8 [6; 13]
Zapalenie nosogardła	362/360	1,02 [0,65; 1,59]	ns	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	na
Podwyższona lipaza	362/360	2,54 [1,36; 4,73]	0,003	0,06 [0,02; 0,09]	0,002	17 [10; 48]
Obniżony apetyt	362/360	26,63 [3,59; 197,63]	0,001	0,07 [0,04; 0,09]	<0,00001	15 [10; 25]
Wymioty	362/360	2,25 [1,09; 4,67]	0,03	0,04 [0,00; 0,07]	0,02	27 [14; 219]
Ból głowy	362/360	0,94 [0,49; 1,80]	ns	-0,00 [-0,04; 0,03]	ns	na
Niestrawność	362/360	6,14 [1,36; 27,62]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,007	36 [21; 131]
Ból pleców	362/360	1,58 [0,61; 4,12]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Infekcje górnego układu oddechowego	362/360	0,40 [0,19; 0,84]	0,02	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,01	25 [14; 121]
Choroba refluksowa	362/360	1,33 [0,30; 5,98]	ns	0,00 [-0,01; 0,02]	ns	na

Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u  $\geq 5\%$  pacjentów (OR).

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u  $\geq 5\%$  pacjentów (RD).

### 1.1.9.12 Inne zdarzenia niepożądane

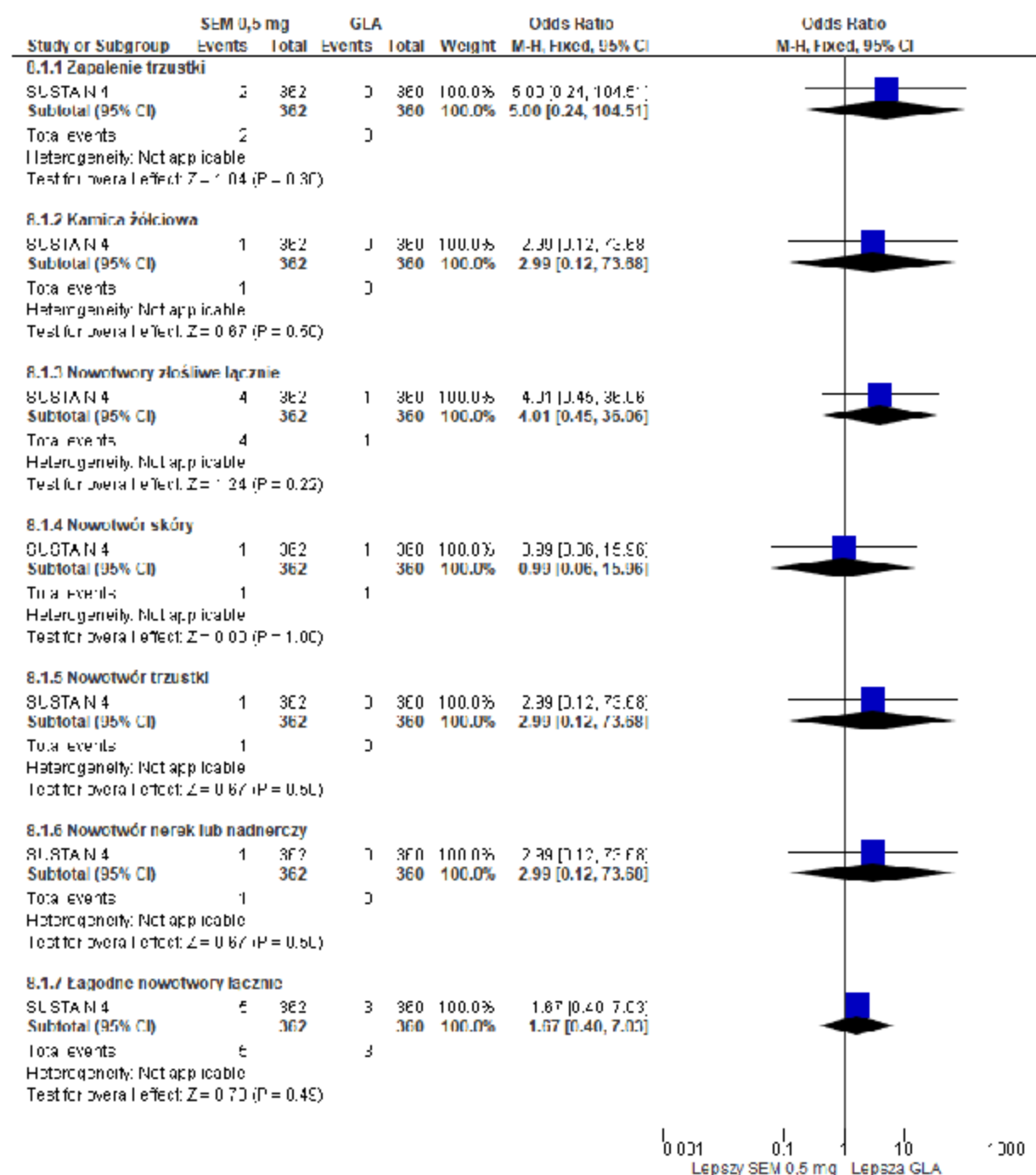
W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania zapalenia trzustki, kamicy żółciowej, nowotworów złośliwych, w tym nowotworu skóry, trzustki, nerek lub nadnerczy oraz łagodnych nowotworów była porównywalna w obu grupach.

**Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane.**

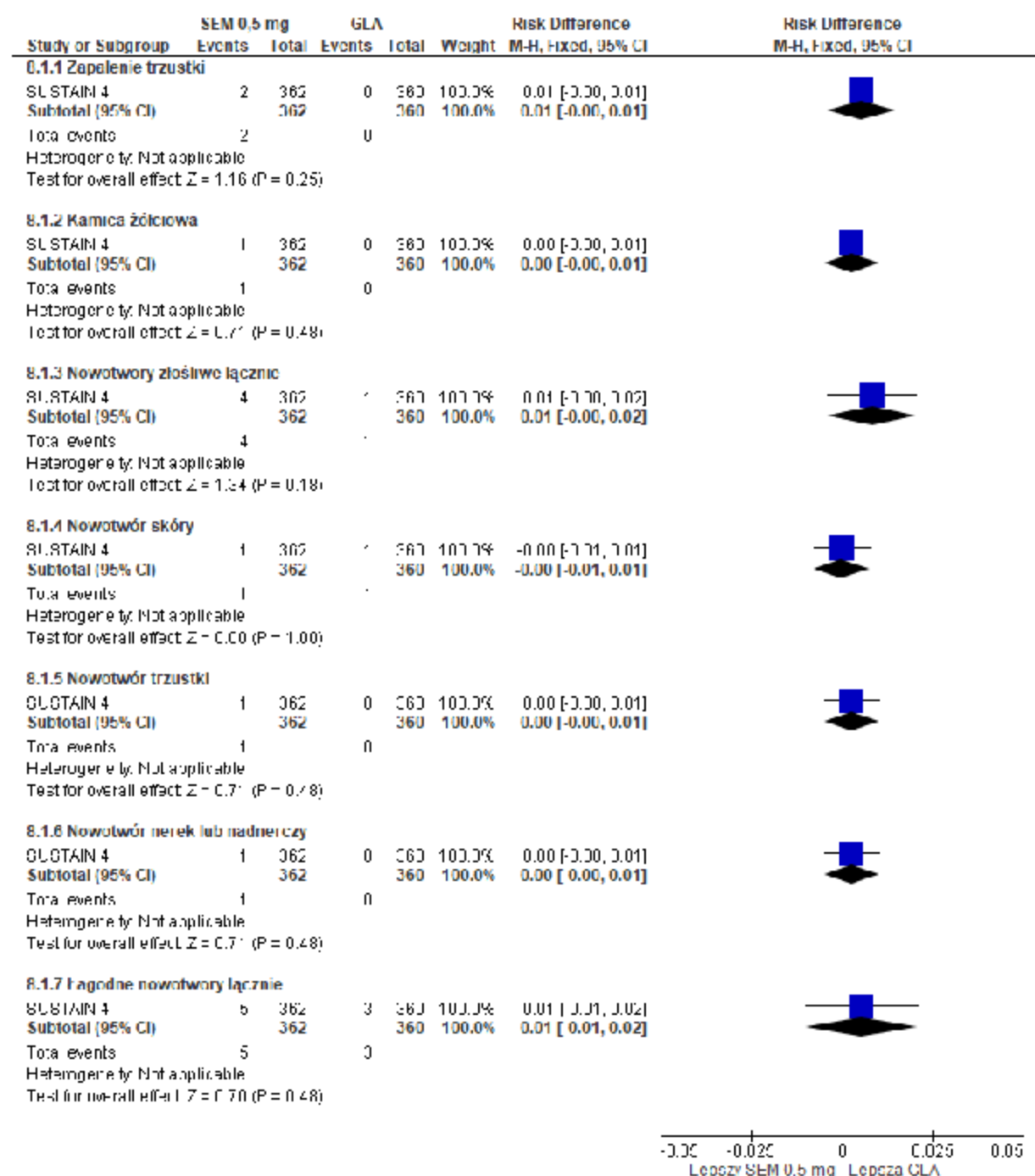
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie trzustki	362/360	5,00 [0,24; 104,51]	ns	0,01 [-0,00; 0,01]	ns	na
Kamica żółciowa	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Nowotwory złośliwe łącznie	362/360	4,01 [0,45; 36,06]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
Nowotwór skóry	362/360	0,99 [0,06; 15,96]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Nowotwór trzustki	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Nowotwór nerek lub nadnerczy	362/360	2,99 [0,12; 73,68]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Łagodne nowotwory łącznie	362/360	1,67 [0,40; 7,03]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

NE (ang. *not estimable*) – nie oszacowano

Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



## 1.1.10 Wyniki bezpieczeństwa SEM 1 mg vs GLA

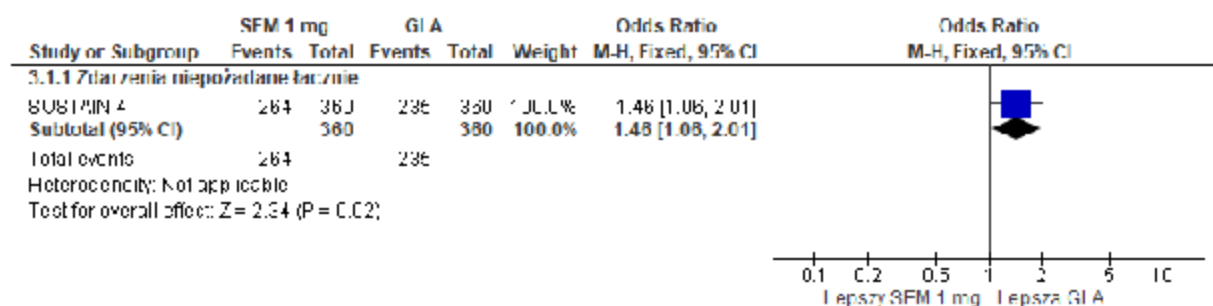
### 1.1.10.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg występowały zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,46 [95%CI: 1,06; 2,01], p=0,02; RD=0,08 [95%CI: 0,01; 0,15]; p=0,02; NNH<sub>35 tyg.</sub>=12 [95%CI: 6; 74].

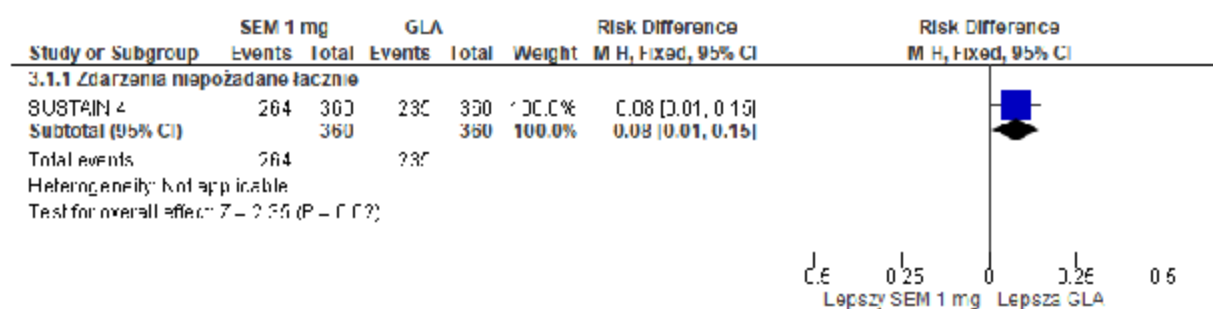
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	1,46 [1,06; 2,01]	0,02	0,08 [0,01; 0,15]	0,02	12 [6; 74]

Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



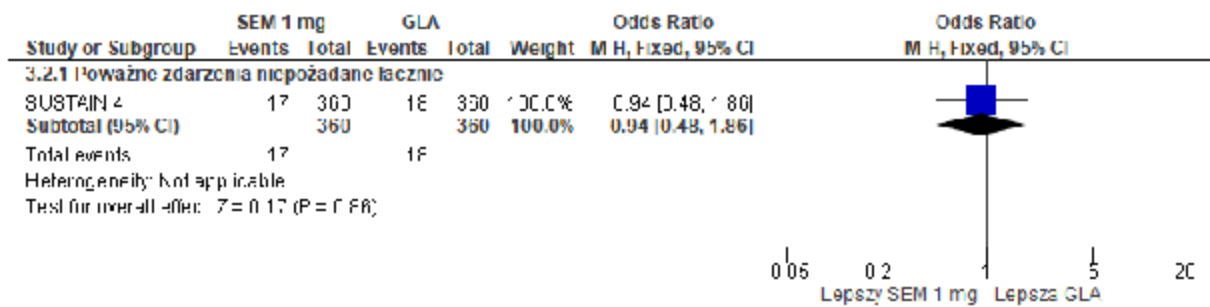
### 1.1.10.2 Poważne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu grupach.

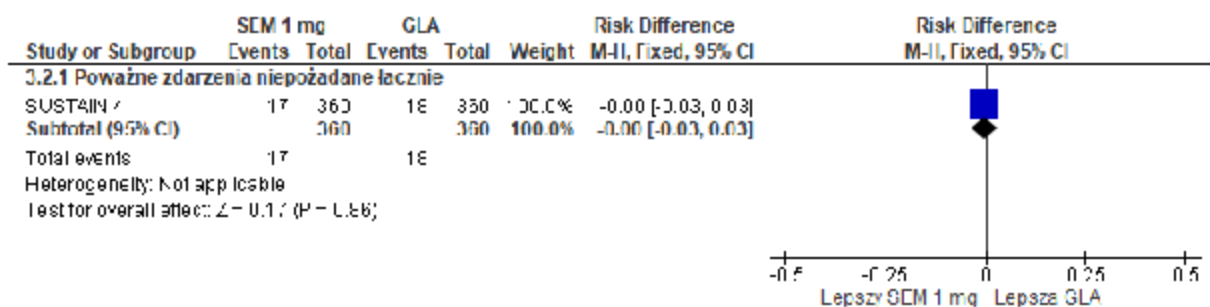
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	0,94 [0,48; 1,86]	ns	-0,00 [-0,03; 0,03]	ns	na

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



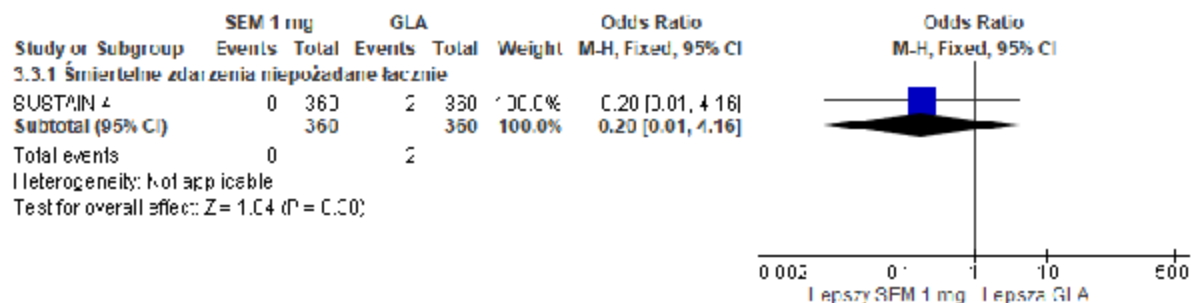
### 1.1.10.3 Zgony

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonów, natomiast w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony sercowo-naczyniowe. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony.

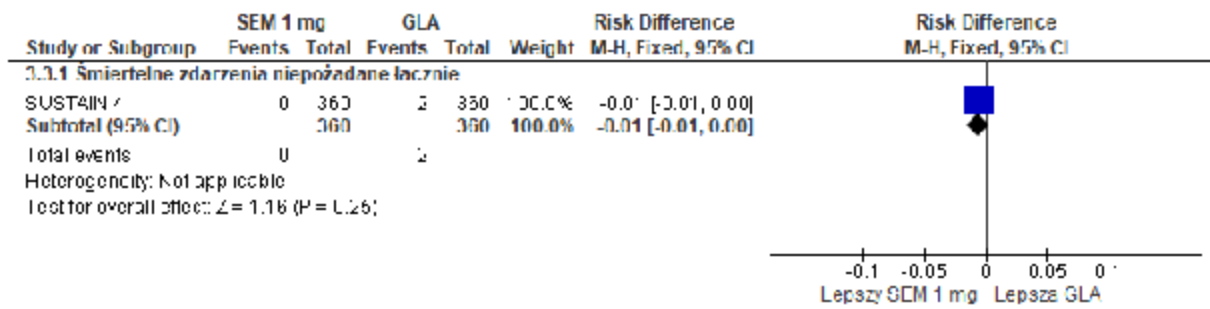
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	360/360	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,01; 0,00]	ns	na

Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (OR).





Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (RD).



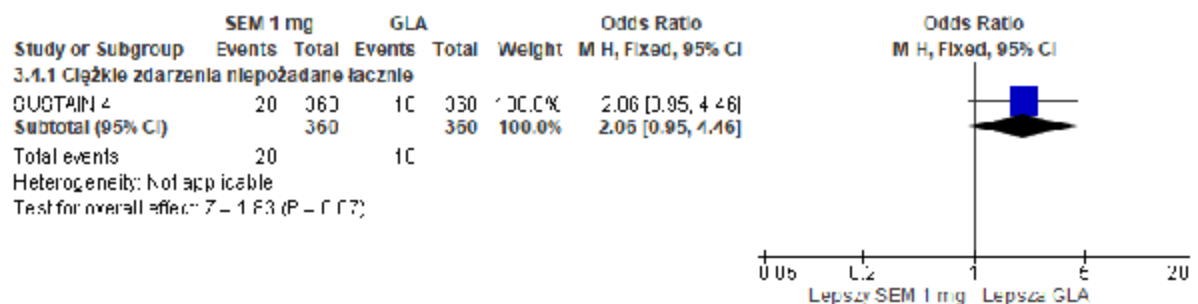
### 1.1.10.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna w obu grupach.

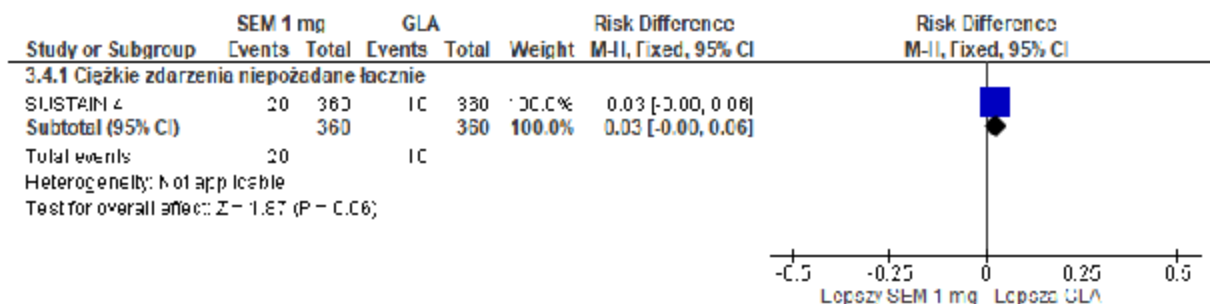
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	2,06 [0,95; 4,46]	ns	0,03 [-0,00; 0,06]	ns	na

Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



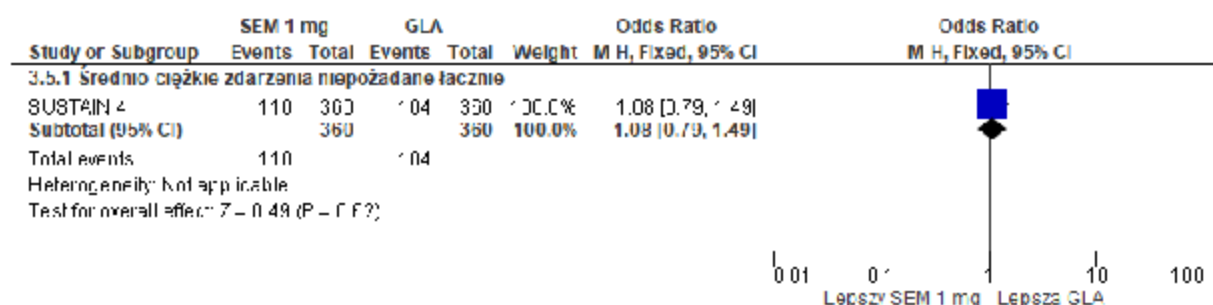
### 1.1.10.5 Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania średnio-ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach semaglutylu 1 mg i insuliny glargine.

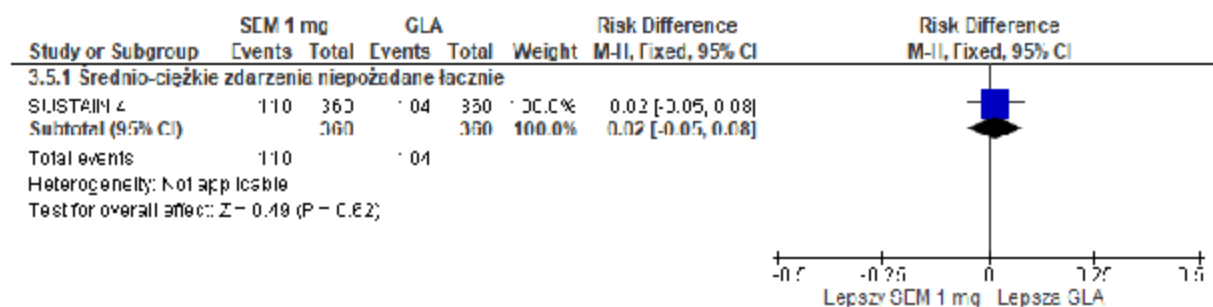
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	1,08 [0,79; 1,49]	ns	0,02 [-0,05; 0,08]	ns	na

Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



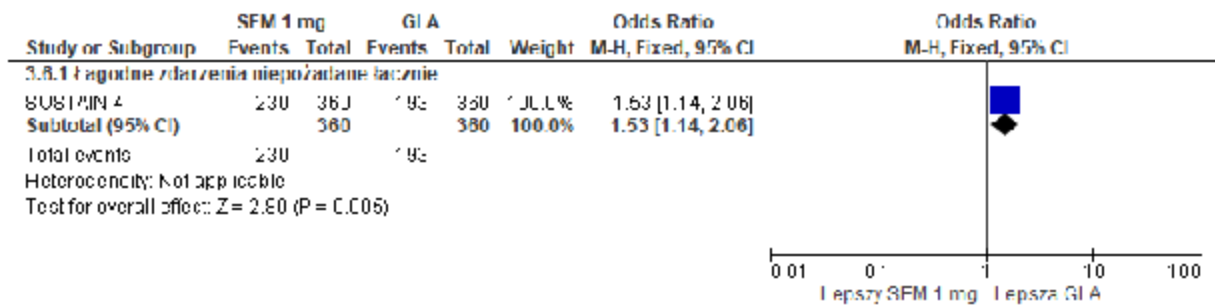
### 1.1.10.6 Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg występowały łagodne zdarzenia niepożądane łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=1,53 [95%CI: 1,14; 2,06], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17]; p=0,005; NNH<sub>5 tyg.</sub>=9 [95%CI: 5; 32].

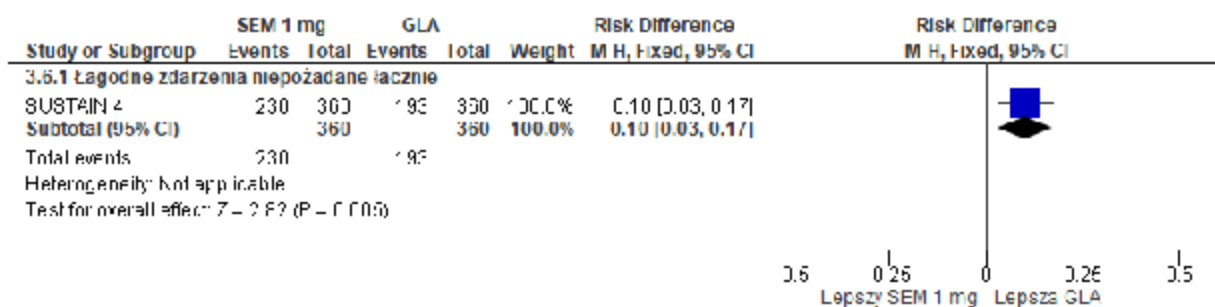
**Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	1,53 [1,14; 2,06]	0,005	0,10 [0,03; 0,17]	0,005	9 [5; 32]

**Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).**



**Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).**



### 1.1.10.7 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

W badaniu SUSTAIN 4 istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg występowały zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=7,22 [95%CI: 2,50; 20,84], p=0,0003; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09]; p<0,0001; NNH<sub>35 tyg.</sub>=15 [95%CI: 10; 28].

Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie SEM 1 mg w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=41,17 [95%CI: 2,48; 684,52], p=0,01; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,08]; p<0,0001; NNH<sub>35 tyg.</sub>=18 [95%CI: 13; 34].

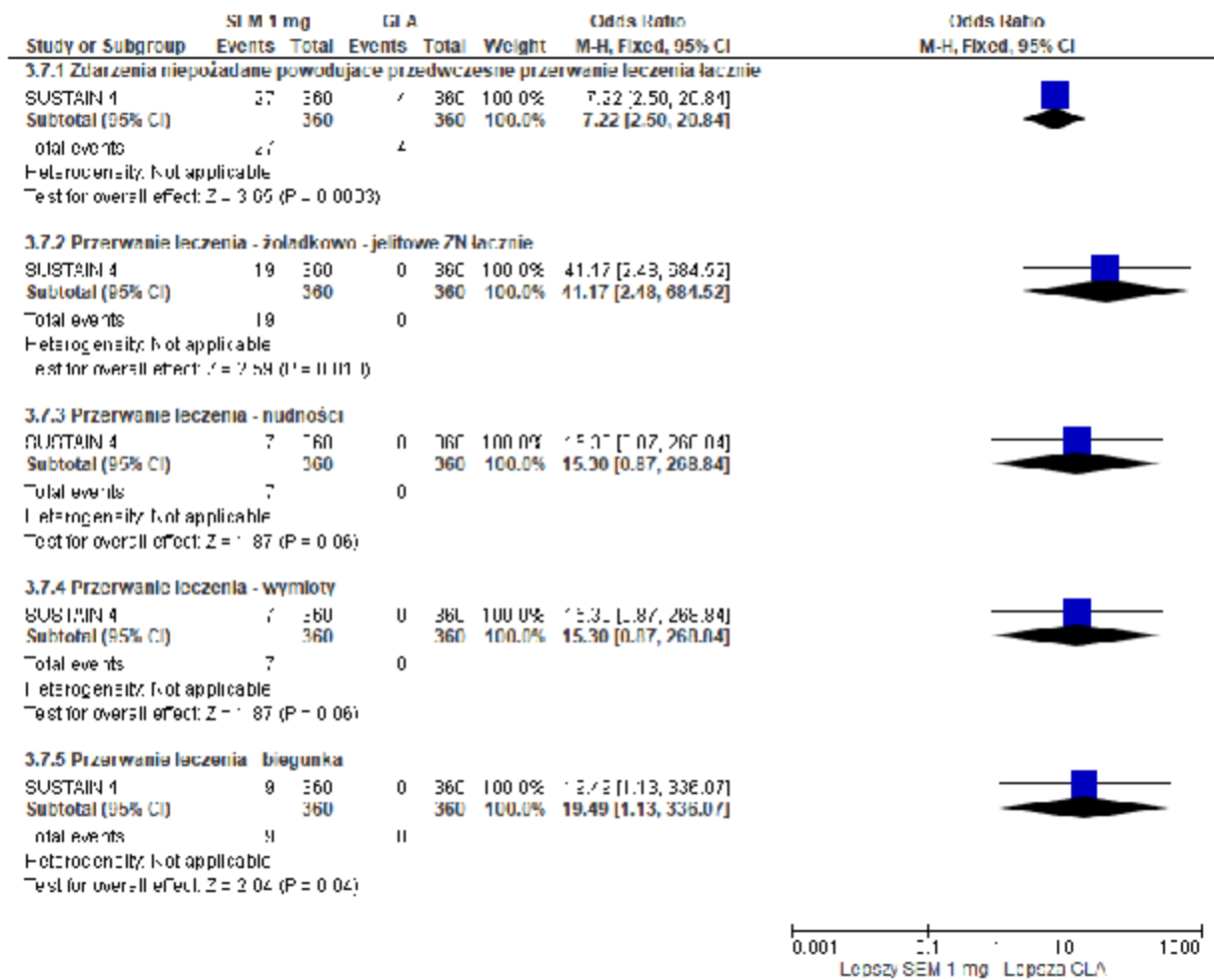
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia takie jak: nudności, wymioty, biegunka, istotnie statystycznie częściej występowały w grupie interwencji (SEM 1 mg) w porównaniu z insuliną glarginę. W przypadku nudności i wymiotów wyniki uzyskały istotność statystyczną tylko dla parametru bezwzględnego.

- Nudności: RD=0,02 [95%CI: 0,00; 0,03]; p=0,01; NNH<sub>35 tyg.</sub>=51 [95%CI: 28; 235].
- Wymioty: RD=0,02 [95%CI: 0,00; 0,03]; p=0,01; NNH<sub>35 tyg.</sub>=51 [95%CI: 28; 235].
- Biegunka: OR=19,49 [95%CI: 1,13; 336,07]; p=0,04; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,04]; p=0,004; NNH<sub>35 tyg.</sub>=40 [95%CI: 23; 124].

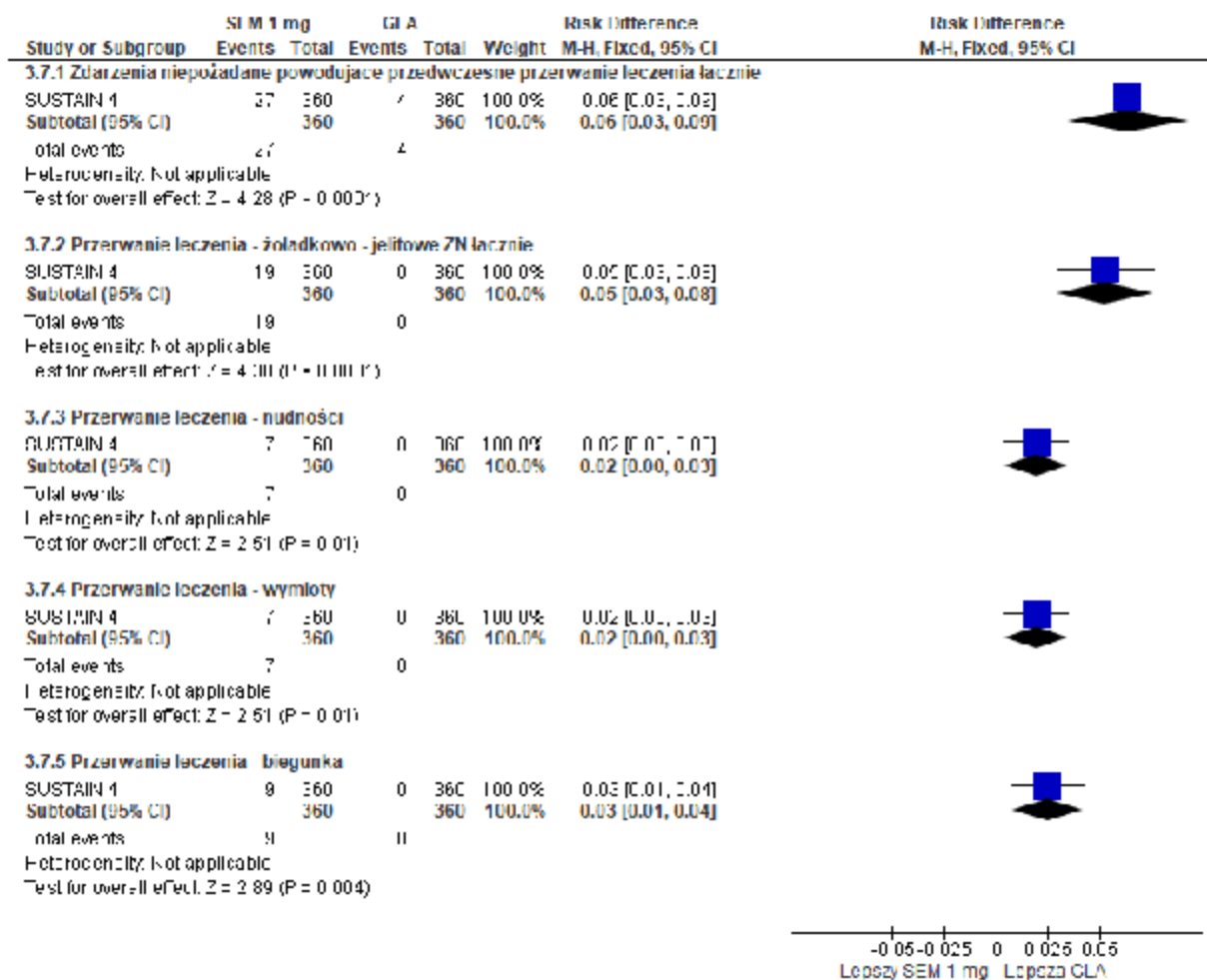
**Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie	360/360	7,22 [2,50; 20,84]	0,0003	0,06 [0,03; 0,09]	<0,0001	15 [10; 28]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	41,17 [2,48; 684,52]	0,01	0,05 [0,03; 0,08]	<0,0001	18 [13; 34]
Nudności	360/360	15,30 [0,87; 268,84]	ns	0,02 [0,00; 0,03]	0,01	51 [28; 235]
Wymioty	360/360	15,30 [0,87; 268,84]	ns	0,02 [0,00; 0,03]	0,01	51 [28; 235]
Biegunka	360/360	19,49 [1,13; 336,07]	0,04	0,03 [0,01; 0,04]	0,004	40 [23; 124]

Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



### 1.1.10.8 Hipoglikemia

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,50 [95%CI: 0,28; 0,87], p=0,02; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01]; p=0,01.

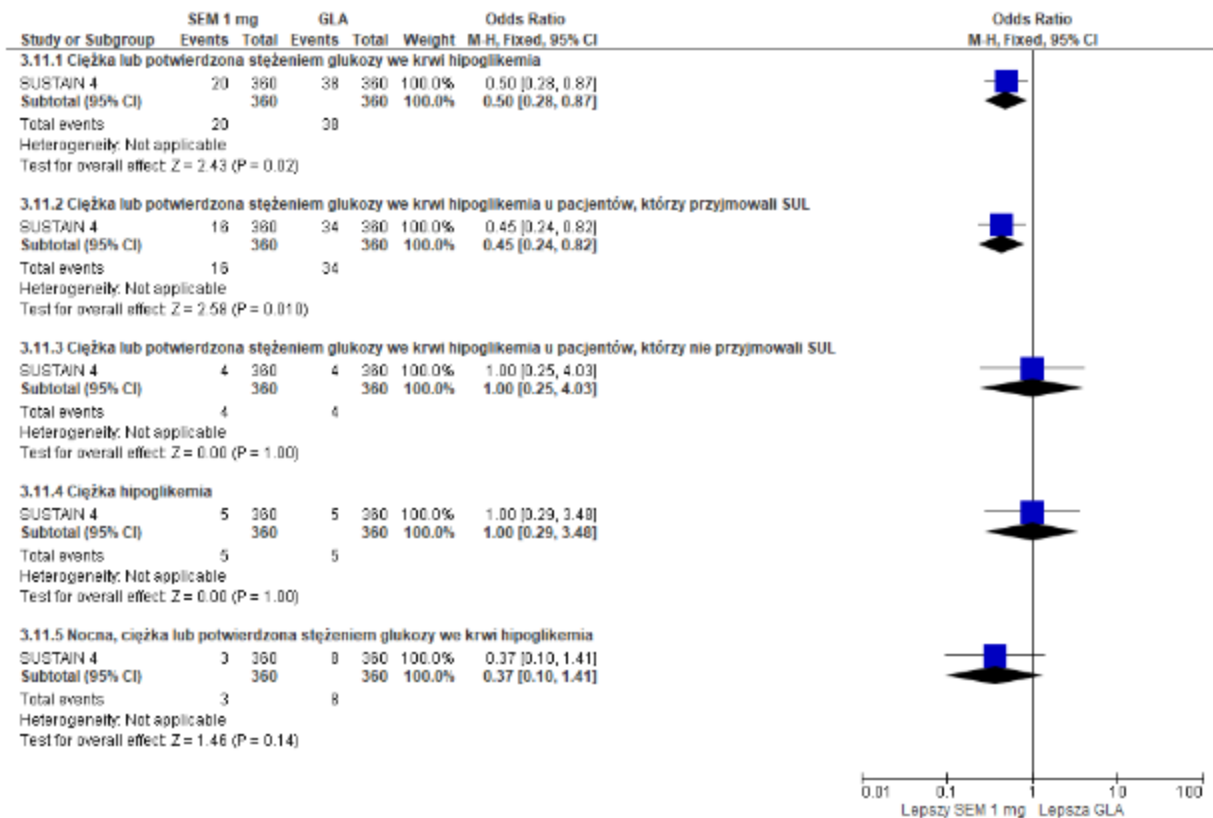
Większość epizodów hipoglikemii w obu grupach zaobserwowano u pacjentów, którzy dodatkowo przyjmowali sulfonilomocznik. Jednak w porównaniu z insuliną glargine w grupie SEM 1 mg odnotowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów (którzy przyjmowali sulfonilomocznik), u których występowała ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,45 [95%CI: 0,24; 0,82], p=0,01; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01]; p=0,008.

W grupie SEM 1 mg odnotowano także mniejszy odsetek pacjentów, u których występowała: ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia (pacjenci, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika), ciężka hipoglikemia, nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej.

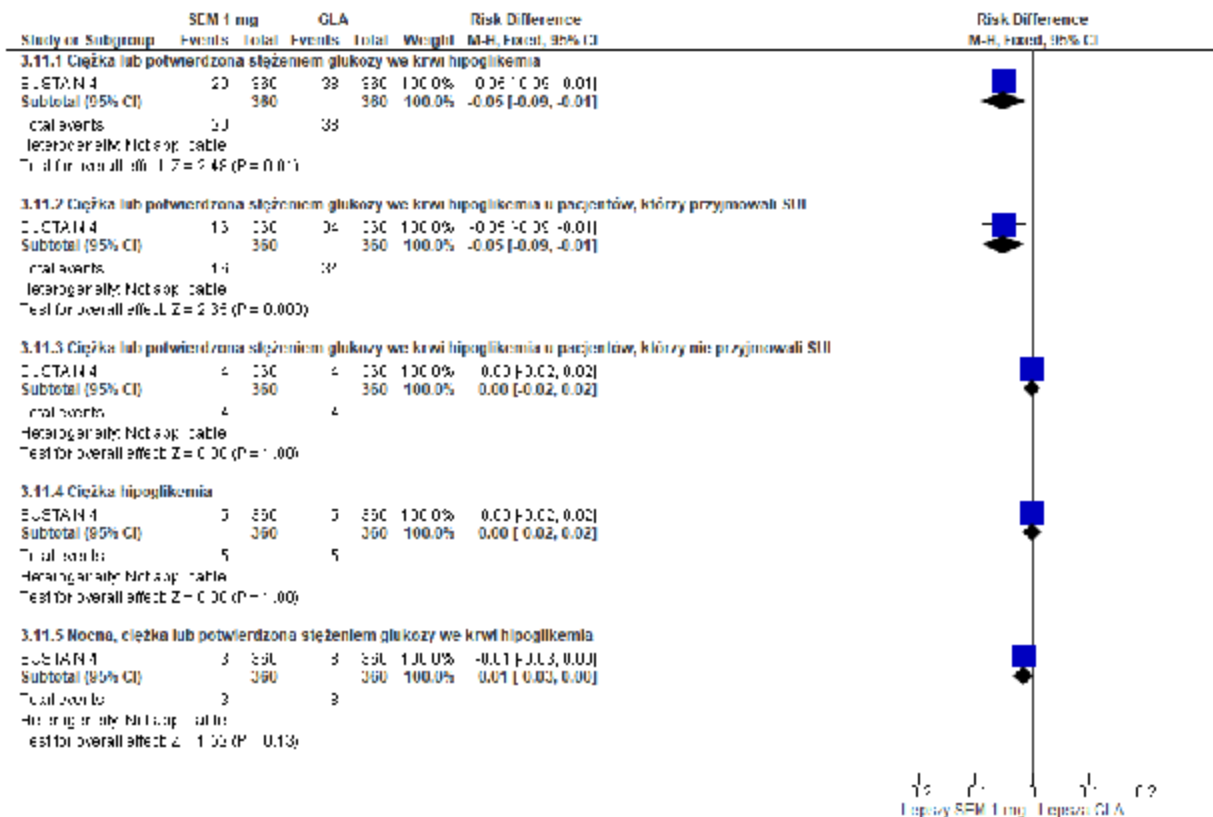
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	360/360	0,50 [0,28; 0,87]	0,02	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,01	na
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy przyjmowali sulfonilomocznik	360/360	0,45 [0,24; 0,82]	0,01	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,008	na
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u pacjentów, którzy nie przyjmowali sulfonilomocznika	360/360	1,00 [0,25; 4,03]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	360/360	1,00 [0,29; 3,48]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Nocna, ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	360/360	0,37 [0,10; 1,41]	ns	-0,01 [-0,03; 0,00]	ns	na

Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).





### 1.1.10.9 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

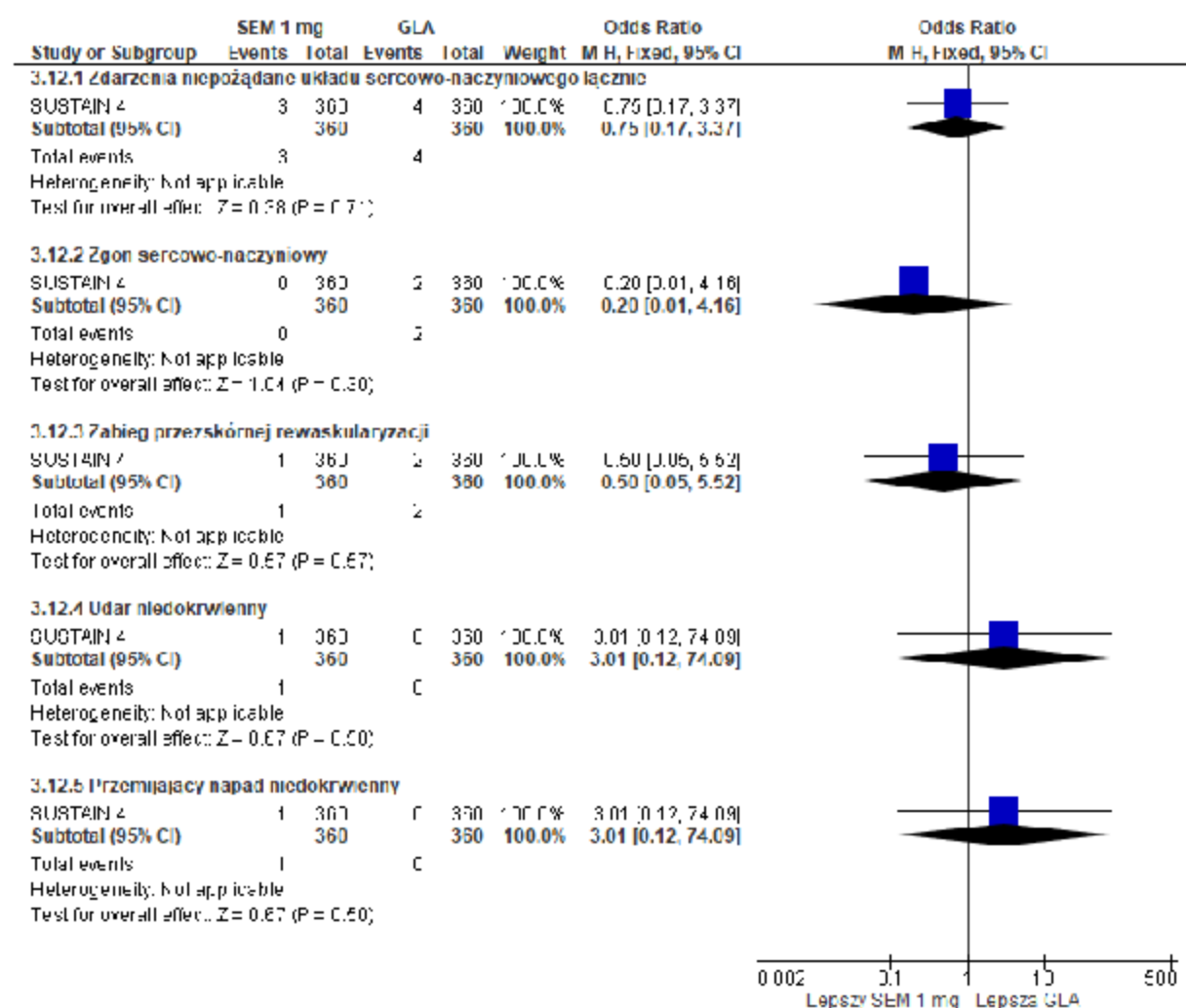
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie w porównaniu z GLA. W grupie SEM 1 mg nie odnotowano zgonu sercowo-naczyniowego, podczas gdy w grupie GLA zaobserwowano 2 zgony. W grupie SEM 1 mg zaobserwowano 1 udar niedokrwienny oraz 1 przemijający udar niedokrwienny, natomiast w grupie GLA nie odnotowano takich zdarzeń niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg przezskórnej rewaskularyzacji był podobny w grupach SEM 1 mg i GLA. Wyniki w zakresie tych punktów końcowych nie uzyskały istotności statystycznej.

**Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.**

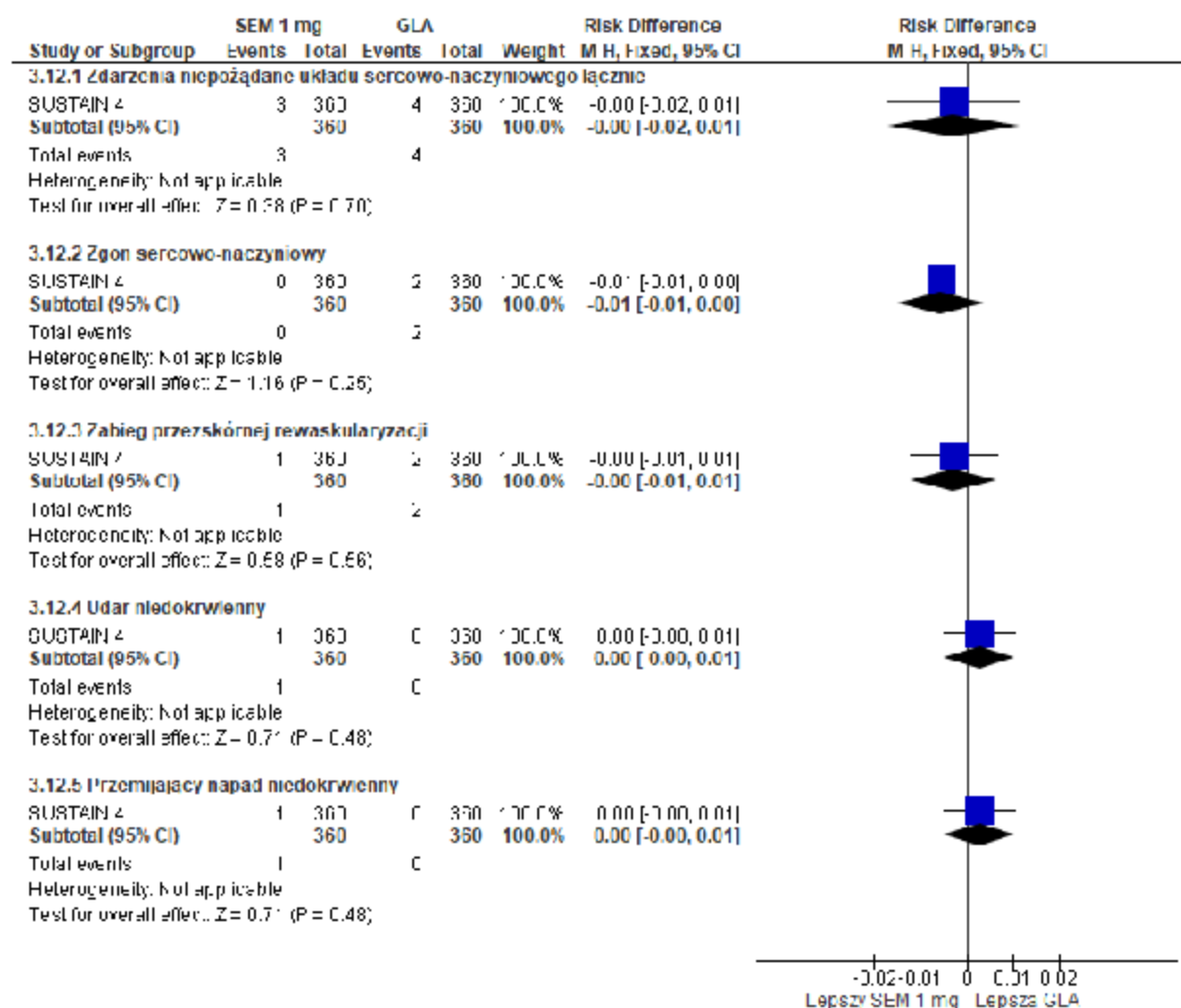
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	360/360	0,75 [0,17; 3,37]	ns	-0,00 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	360/360	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,01 [-0,01; 0,00]	ns	na
Zabieg przezskórnej rewaskularyzacji	360/360	0,50 [0,05; 5,52]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Udar niedokrwienny	360/360	3,01 [0,12; 74,09]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na
Przemijający udar niedokrwienny	360/360	3,01 [0,12; 74,09]	ns	0,00 [-0,00; 0,01]	ns	na

NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano.

Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).



Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



### 1.1.10.10 Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie, średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane oraz łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

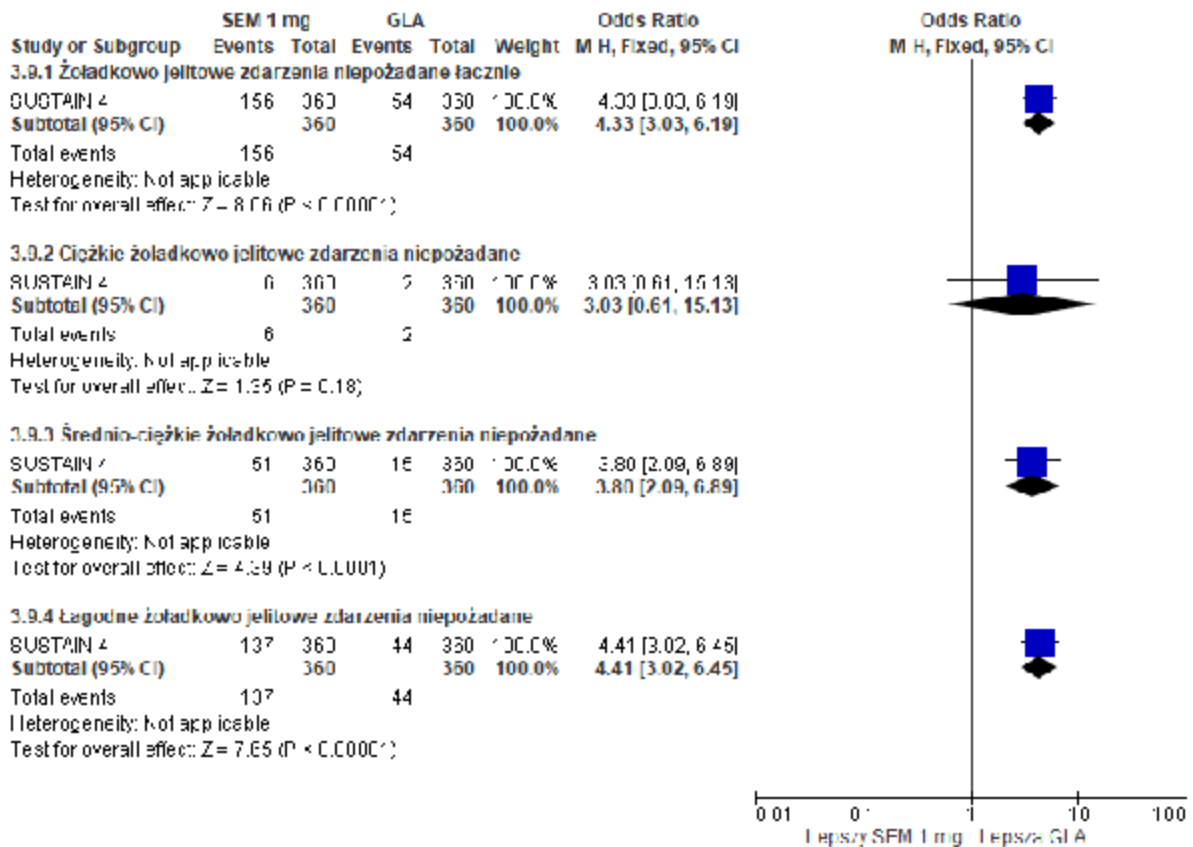
- Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie: OR=4,33 [95%CI: 3,03; 6,19],  $p < 0,00001$ ; RD=0,28 [95%CI: 0,22; 0,35];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 4].
- Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=3,80 [95%CI: 2,09; 6,89],  $p < 0,0001$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=10 [95%CI: 7; 17].
- Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane: OR=4,41 [95%CI: 3,02; 6,45],  $p < 0,00001$ ; RD=0,26 [95%CI: 0,20; 0,32];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=3 [95%CI: 3; 5].

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane był porównywalny w obu grupach.

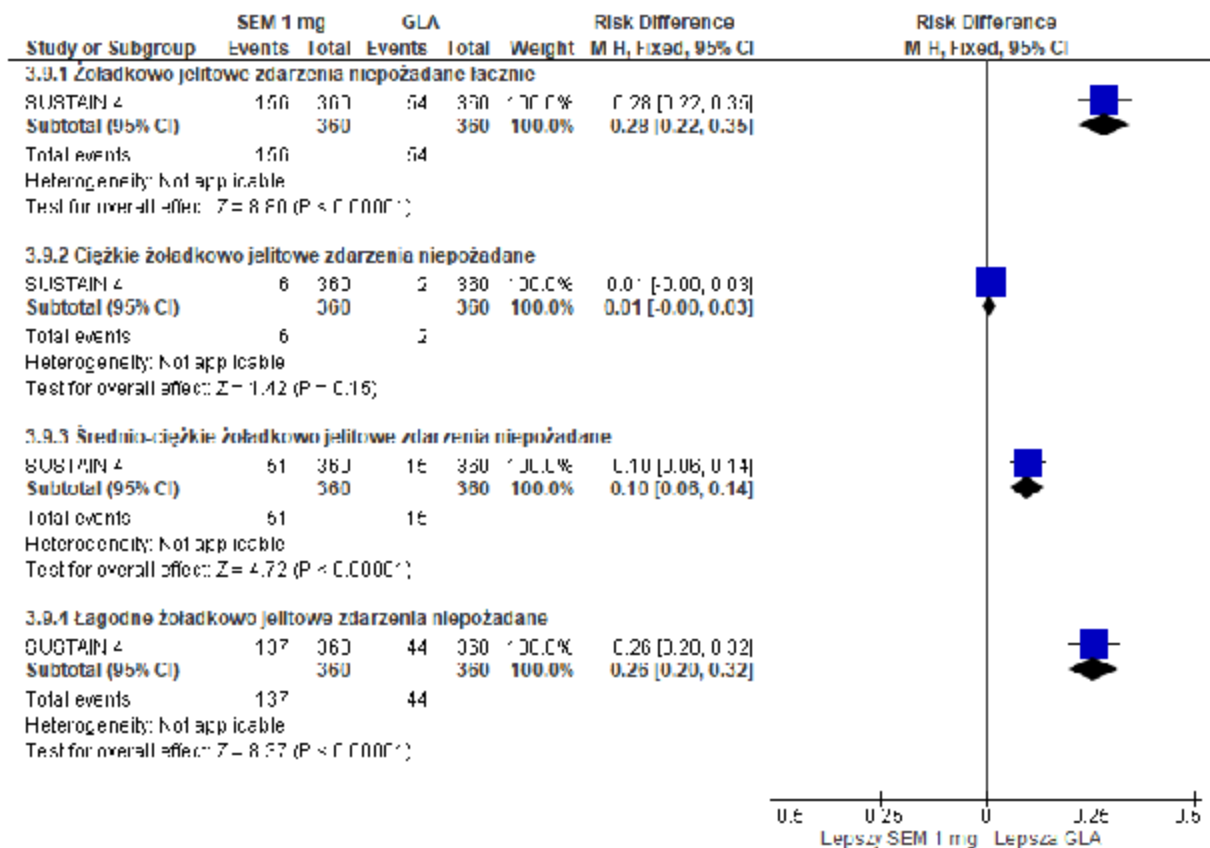
**Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie	360/360	4,33 [3,03; 6,19]	<0,00001	0,28 [0,22; 0,35]	<0,00001	3 [2 ;4]
Ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	360/360	3,03 [0,61; 15,13]	ns	0,01 [-0,00; 0,03]	ns	na
Średnio-ciężkie żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	360/360	3,80 [2,09; 6,89]	<0,0001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	10 [7; 17]
Łagodne żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	360/360	4,41 [3,02; 6,45]	<0,00001	0,26 [0,20; 0,32]	<0,00001	3 [3; 5]

**Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).**



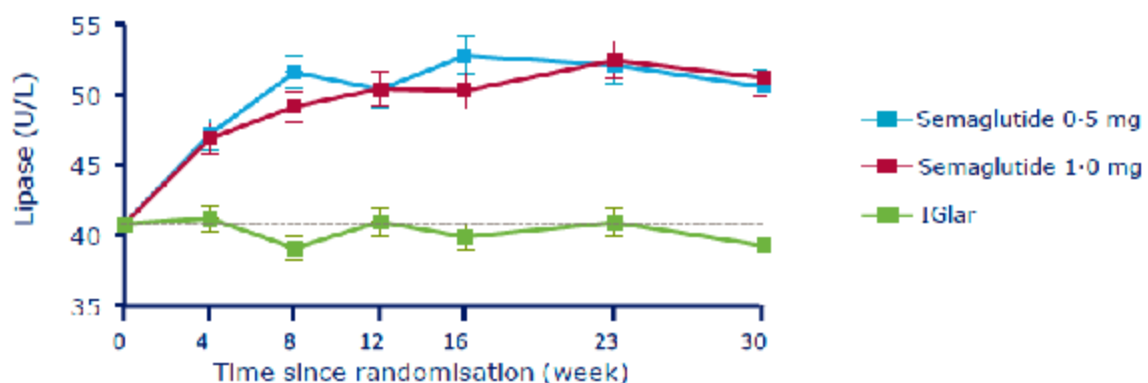
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).



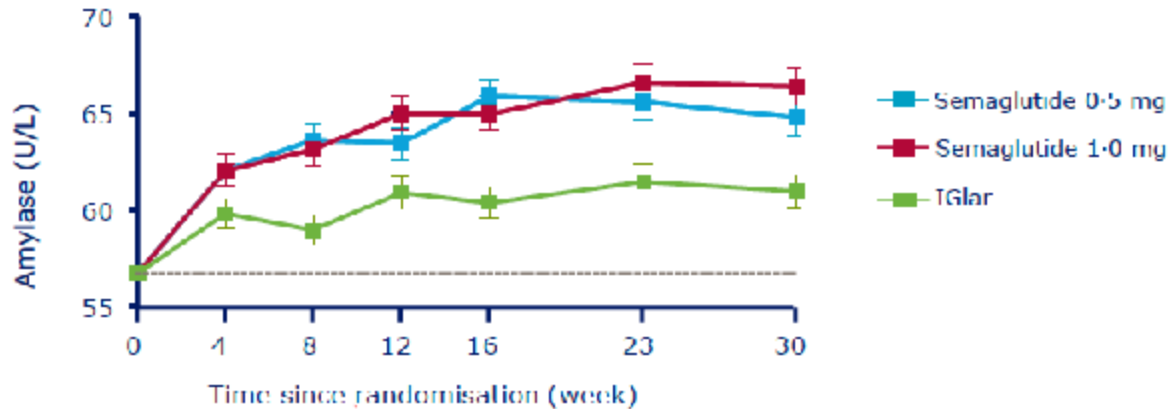
W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większe stężenie enzymów trzustkowych w porównaniu z GLA.

Średnia lipaza i amylaza wzrosły w znacznie większym stopniu przy użyciu semaglutylu 1 mg w porównaniu z insuliną głarginę (lipaza:  $p < 0,0001$ ; amylaza:  $p = 0,0031$ ).

Ryc. 69. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg.



Ryc. 70. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30-tyg.



### 1.1.10.11 Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów

W badaniu SUSTAIN 4 w grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, u których występowały nudności, biegunka, podwyższona lipaza, obniżony apetyt, wymioty, ból głowy oraz niestrawność w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki:

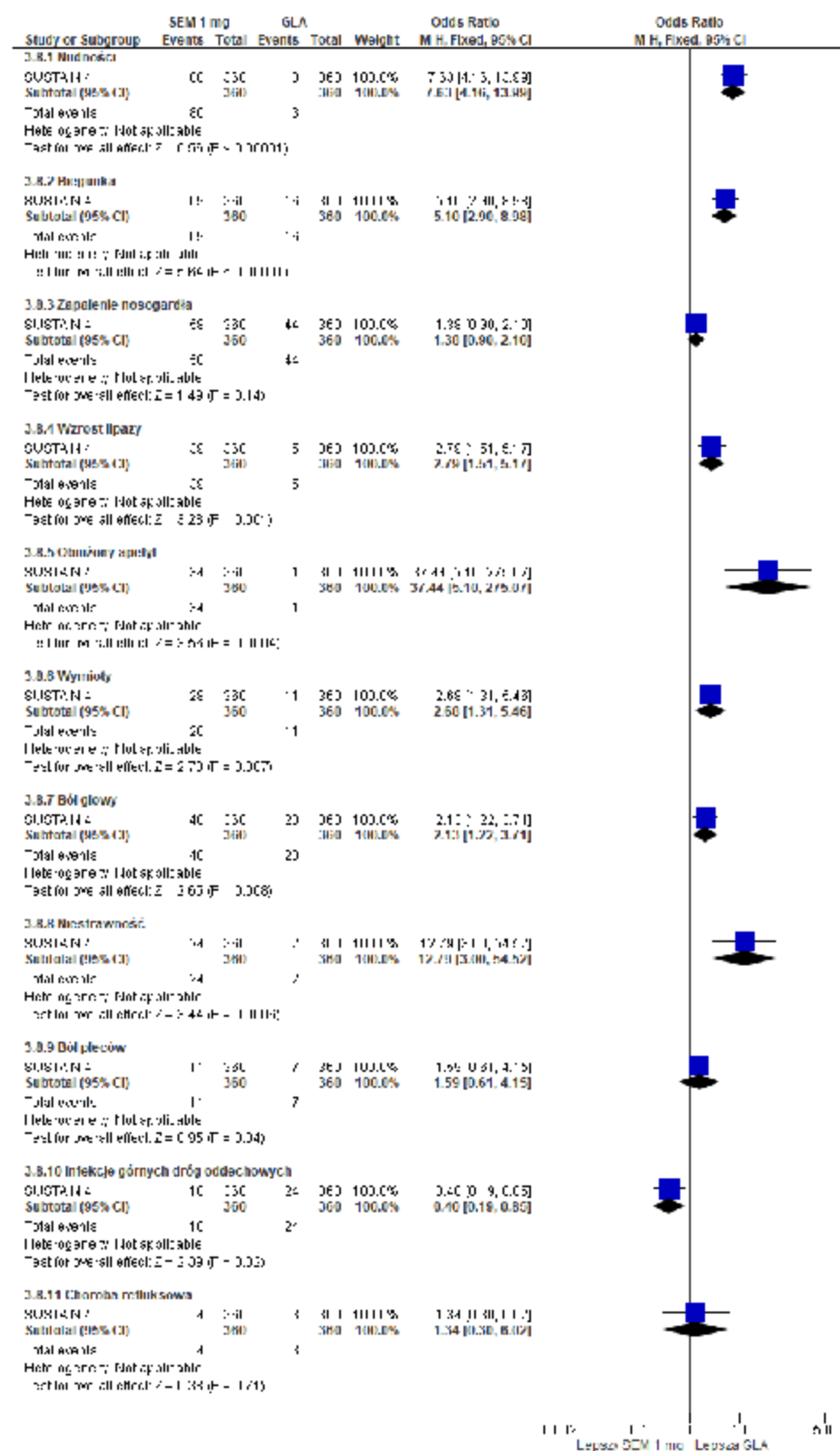
- Nudności: OR=7,63 [95%CI: 4,16; 13,99],  $p < 0,00001$ ; RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,23];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=5 [95%CI: 4; 7].
- Biegunka: OR=5,10 [95%CI: 2,90; 8,98],  $p < 0,00001$ ; RD=0,15 [95%CI: 0,10; 0,19];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=6 [95%CI: 5; 9].
- Podwyższona lipaza: OR=2,79 [95%CI: 1,51; 5,17],  $p = 0,001$ ; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,10];  $p = 0,0006$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=15 [95%CI: 9; 35].
- Obniżony apetyt: OR=37,44 [95%CI: 5,10; 275,07],  $p = 0,0004$ ; RD=0,09 [95%CI: 0,06; 0,12];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=10 [95%CI: 8; 16].
- Wymioty: OR=2,68 [95%CI: 1,31; 5,46],  $p = 0,007$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08];  $p = 0,005$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>= 21 [95%CI: 12; 69].
- Ból głowy: OR=2,13 [95%CI: 1,22; 3,71],  $p = 0,008$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10];  $p = 0,007$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=18 [95%CI: 10; 65].
- Niestrawność: OR=12,79 [95%CI: 3,00; 54,52],  $p = 0,0006$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09];  $p < 0,00001$ ; NNH<sub>35 tyg.</sub>=16 [95%CI: 11; 29].

W grupie SEM 1 mg zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów, u których występowały infekcje górnego układu oddechowego w porównaniu z GLA. Uzyskano następujące wyniki: OR=0,40 [95%CI: 0,19; 0,85],  $p = 0,02$ ; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01];  $p = 0,01$ .

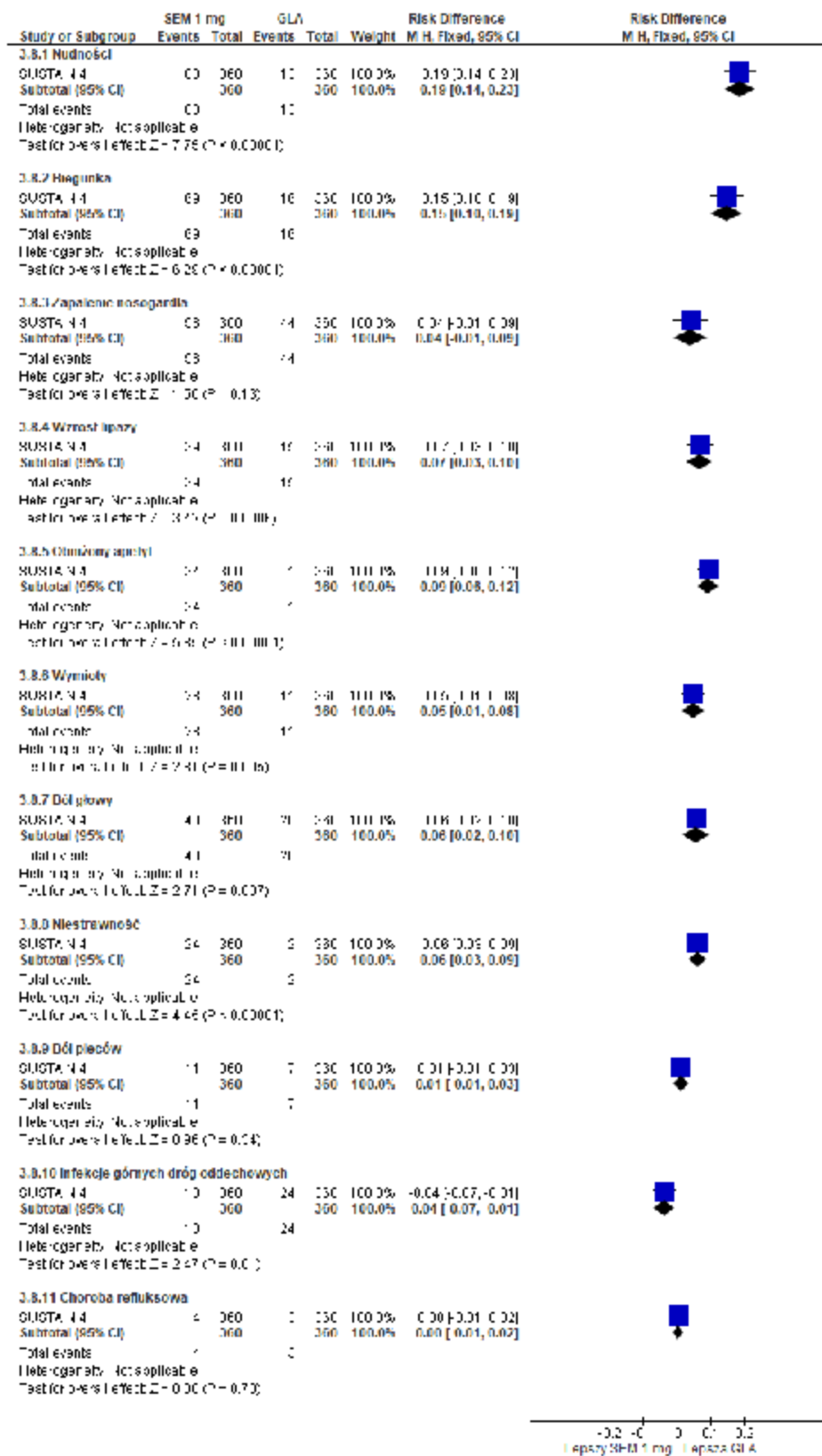
Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie nosogardła, ból pleców oraz chorobę refluksową był porównywalny w obu grupach.

**Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u  $\geq 5\%$  pacjentów.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	360/360	7,63 [4,16; 13,99]	<0,00001	0,19 [0,14; 0,23]	<0,00001	5 [4; 7]
Biegunka	360/360	5,10 [2,90; 8,98]	<0,00001	0,15 [0,10; 0,19]	<0,00001	6 [5; 9]
Zapalenie nosogardła	360/360	1,38 [0,90; 2,10]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
Podwyższona lipaza	360/360	2,79 [1,51; 5,17]	0,001	0,07 [0,03; 0,10]	0,0006	15 [9; 35]
Obniżony apetyt	360/360	37,44 [5,10; 275,07]	0,0004	0,09 [0,06; 0,12]	<0,00001	10 [8; 16]
Wymioty	360/360	2,68 [1,31; 5,46]	0,007	0,05 [0,01; 0,08]	0,005	21 [12; 69]
Ból głowy	360/360	2,13 [1,22; 3,71]	0,008	0,06 [0,02; 0,10]	0,007	18 [10; 65]
Nie strawność	360/360	12,79 [3,00; 54,52]	0,0006	0,06 [0,03; 0,09]	<0,00001	16 [11; 29]
Ból pleców	360/360	1,59 [0,61; 4,15]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Infekcje górnego układu oddechowego	360/360	0,40 [0,19; 0,85]	0,02	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,01	na
Choroba refluksowa	360/360	1,34 [0,30; 6,02]	ns	0,00 [-0,01; 0,02]	ns	na

Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u  $\geq 5\%$  pacjentów (OR).



Ryc. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u  $\geq 5\%$  pacjentów (RD).

### 1.1.10.12 Inne zdarzenia niepożądane

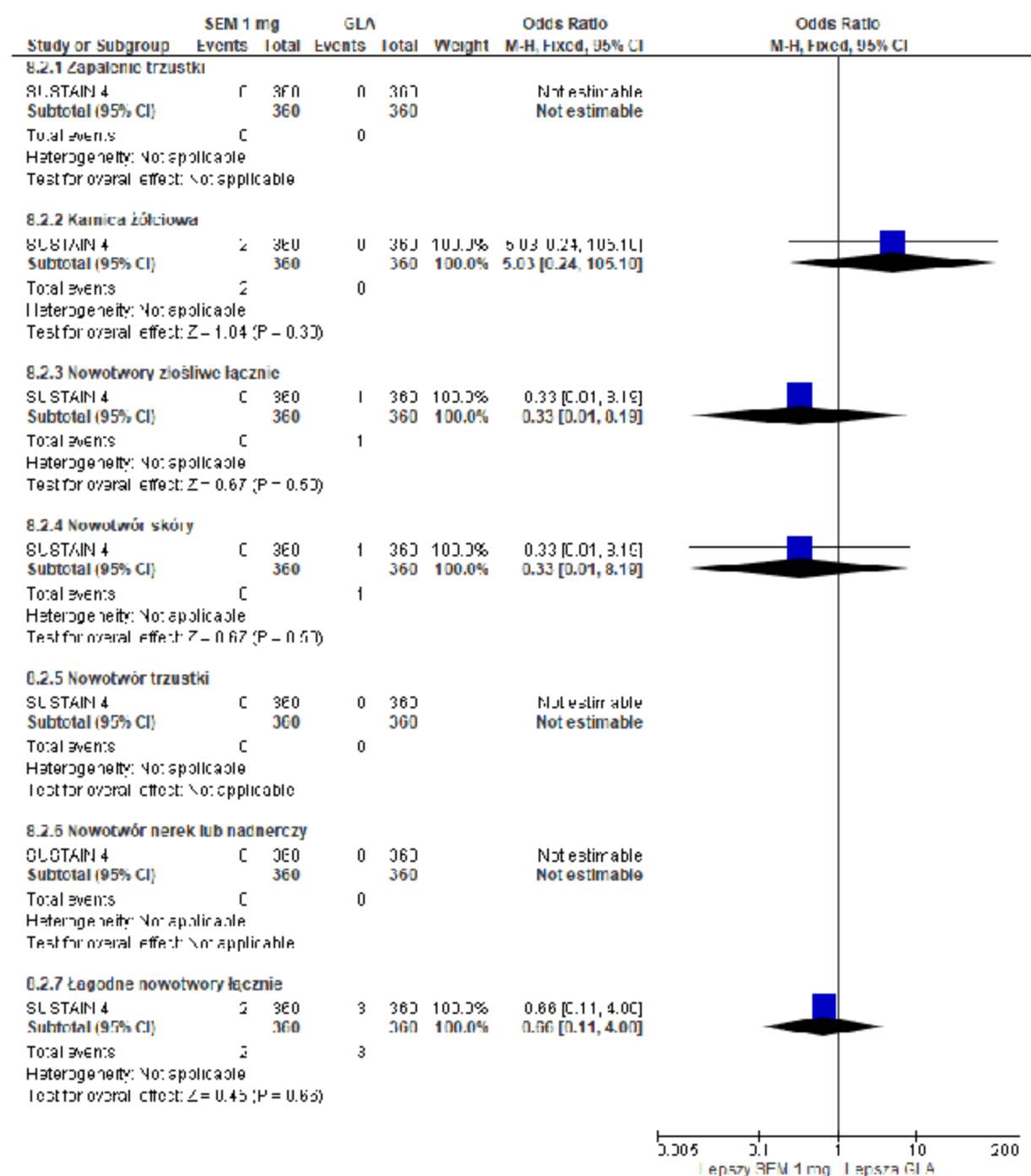
W badaniu SUSTAIN 4 częstość występowania zapalenia trzustki, kamicy żółciowej, nowotworów złośliwych, w tym nowotworu skóry, trzustki, nerek lub nadnerczy oraz łagodnych nowotworów była porównywalna w obu grupach.

**Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane.**

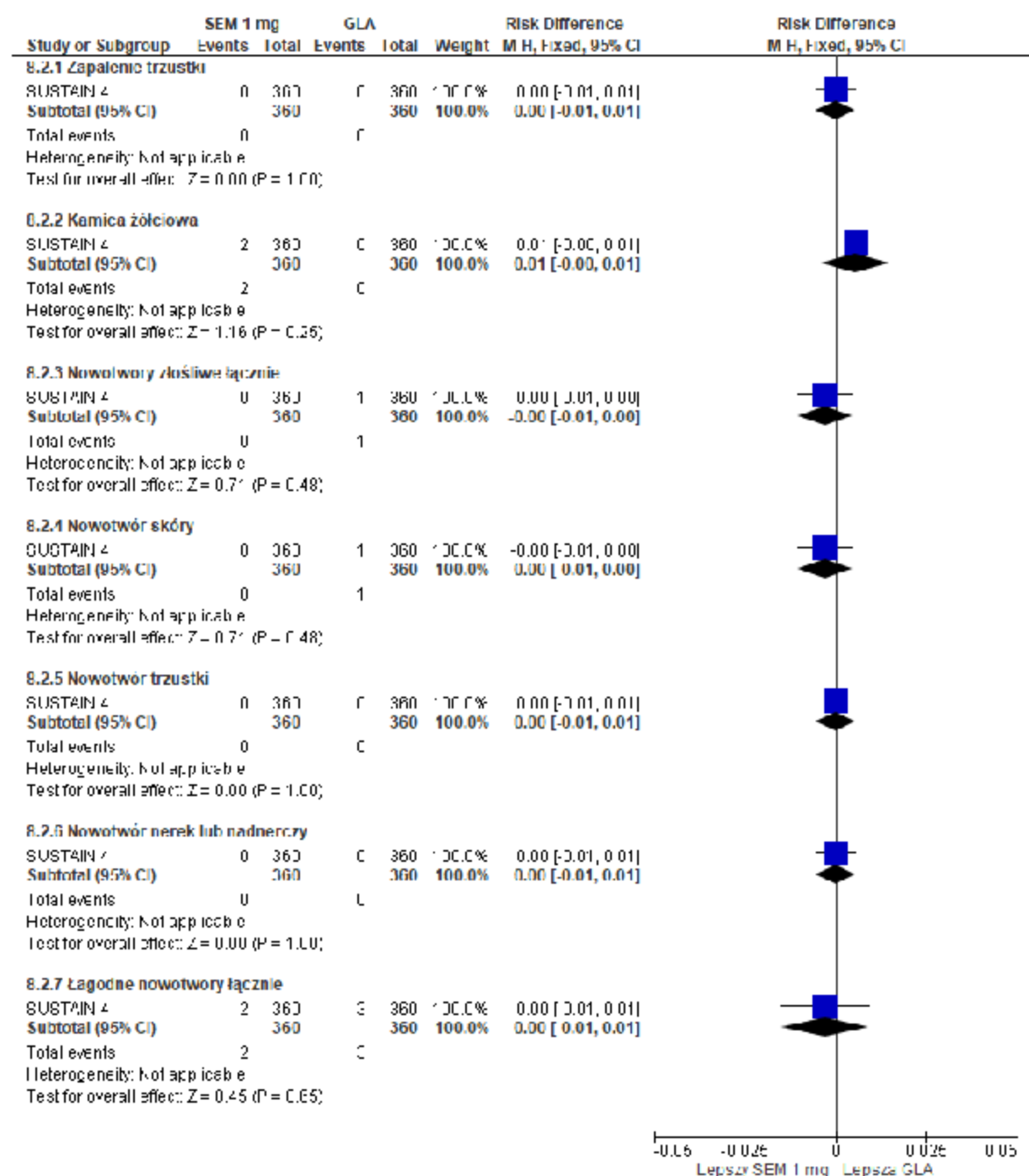
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie trzustki	360/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Kamica żółciowa	360/360	5,03 [0,24; 105,10]	ns	0,01 [-0,00; 0,01]	ns	na
Nowotwory złośliwe łącznie	360/360	0,33 [0,01; 8,19]	ns	-0,00 [-0,01; 0,00]	ns	na
Nowotwór skóry	360/360	0,33 [0,01; 8,19]	ns	-0,00 [-0,01; 0,00]	ns	na
Nowotwór trzustki	360/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Nowotwór nerek lub nadnerczy	360/360	NE	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Łagodne nowotwory łącznie	360/360	0,66 [0,11; 4,00]	ns	-0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano.

Ryc. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



## 2 W ramach analizy klinicznej

### 2.1 Uwaga nr 1

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

a) W AKL pominięto następujące dowody naukowe opublikowane przed datą złożenia wniosku: *metaanalizy sieciowe Alfayez 2020, Tsapas 2020*.

Badanie Alfayez 2020<sup>11</sup> zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym i wykluczone po pełnym tekście z uwagi na niewłaściwy komparator (placebo) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (badanie SUSTAIN 6). Badanie SUSTAIN 6<sup>12</sup> zostało wykluczone z części właściwej analizy z uwagi na niewłaściwą populację. Badanie to opisano w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie Tsapas 2020<sup>13</sup> zostało opublikowane po dacie odcięcia wyszukiwania badań (29.04.2020 r.). Badanie to zostało wykluczone po pełnym tekście z uwagi na niewłaściwą populację (brak osobnych wyników w analizowanych populacjach chorych). Do opracowania włączono badania oceniające stosowanie leków przeciwcukrzycowych (w tym semaglutyd) w monoterapii lub dodanych do terapii standardowej opartej na metforminie, bez podziału na poszczególne schematy terapii standardowej.

**Tab. 50. Spis badań wykluczonych z przeglądu.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2020 Aug 18;173(4):278-286.	Niewłaściwa populacja (brak osobnych wyników w analizowanych populacjach chorych)

## 2.2 Uwaga nr 2

AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):

W analizie problemu decyzyjnego (APD) Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono sposób wyboru komparatorów, w tym:

- a. nie podano powodu nieuwzględnienia jako komparatora w AKL insuliny glargine;

Wybór komparatorów konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że u chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup> (brak refundacji agonistów receptora GLP-1) oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **zdecydowanie najczęściej stosowny jest** [REDACTED]

Stąd w analizie przyjęto, że **leki z grupy inhibitorów SGLT-2 stanowią podstawowy komparator w subpopulacji chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.**

Brak wskazania drugiej najczęściej stosowanej terapii i założenie stopniowego zmniejszania się grupy chorych leczonych innymi lekami lub leczonych suboptymalnie, powoduje, że nie wyo drębiono dodatkowych komparatorów u chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup> (w tym insuliny NPH), uznając, że udział każdego z nich stanowi aktualnie ok. [REDACTED].

Insulina glargine jest obecnie refundowana w cukrzycy w ograniczonym wskazaniu, u chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH, a zatem **nie będzie stanowić komparatora dla semaglutynu w populacji chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>.**

- b. nie uwzględniono akarbozy jako komparatora dla semaglutynu z uwagi na niską kwotę refundacji akarbozy w odniesieniu do kwoty refundacji OAD, natomiast dostępne dane dotyczące refundacji wskazują, iż wysokość refundacji akarbozy jest porównywalna z refundacją dapagliflozyny i dwukrotnie wyższa niż kanagliflozyny (Uchwała Rady NFZ Nr 6/2020/IV). Dodatkowo, zgodnie z informacjami w APD: Wybór komparatorów konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej. W ramach konsensusu przyjęto, że po niepowodzeniu terapii co najmniej

dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup> (brak refundacji agonistów receptora GLP-1) oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdecydowanie najczęściej stosowny jest [REDAKTOWANE]

Jednocześnie wcześniej w APD wskazano, że udział akarbozy to niecałe 2%, co nie pokrywa się z późniejszym założeniem ([REDAKTOWANE]). Założeniu temu przeczy również Ryc. 2 ze strony 17 w analizie wpływu na budżet (BIA).

Sprzedaż akarbozy stanowiła ok. 3,9% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 3,1% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży aptecznej w okresie styczeń-grudzień 2019<sup>9</sup>). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).<sup>4</sup> W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, a w skojarzeniu z MET u 0,6%. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki, w tym semaglutyd podawany podskórnie. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego<sup>1</sup>, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. **Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla semaglutylu podawanego podskórnie.**

Przyjęcie udziału akarbozy na poziomie [REDAKTOWANE] jest założeniem jedynie szacunkowym, przyjętym na potrzeby zobrazowania niewielkiego udziału potencjalnej drugiej najczęściej stosowanej terapii u chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>.

- c. *Należy zauważyć, że usunięcie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy, powoduje zwiększenie dostępu do leczenia semaglutylem również w populacji pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, w której jest refundowany dulaglutyd. Z tego względu odrzucenie przez wnioskodawcę dulaglutylu jako komparatora należy uznać za niezasadne (patrz pkt I. Uwagi do całości analiz).*

Wskazanie refundacyjne dla dulaglutylu obejmuje populację chorych z cukrzycą typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami **od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8%, z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>** oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Warunek leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy obejmuje zatem leczenie dulaglutylem, a tym samym nie będzie on stanowił komparatora dla semaglutylu zarówno w zakresie rozszerzenia wskazania o chorych z BMI w zakresie 30-35 kg/m<sup>2</sup>, jak i w przypadku zniesienia warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy.

## 2.3 Uwaga nr 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera przeglądu wyników badań włączonych do przeglądu, zgodnie z kryteriami włączenia określonymi dla punktów końcowych (**§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia**).

Porównanie semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 przedstawiono na podstawie opublikowanego opracowania wtórnego, tj. metaanalizy sieciowej **Kanters 2019**. Nie podano m.in. opisu kryteriów włączenia badań do powyższej metaanalizy oraz kryteriów wyłączenia. Wyniki dotyczące skuteczności ograniczono jedynie do przedstawienia wartości MD i OR wraz z przedziałami ufności (str. 150-151 AKL).

Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki metaanalizy sieciowej **Kanters 2019**.<sup>8</sup>

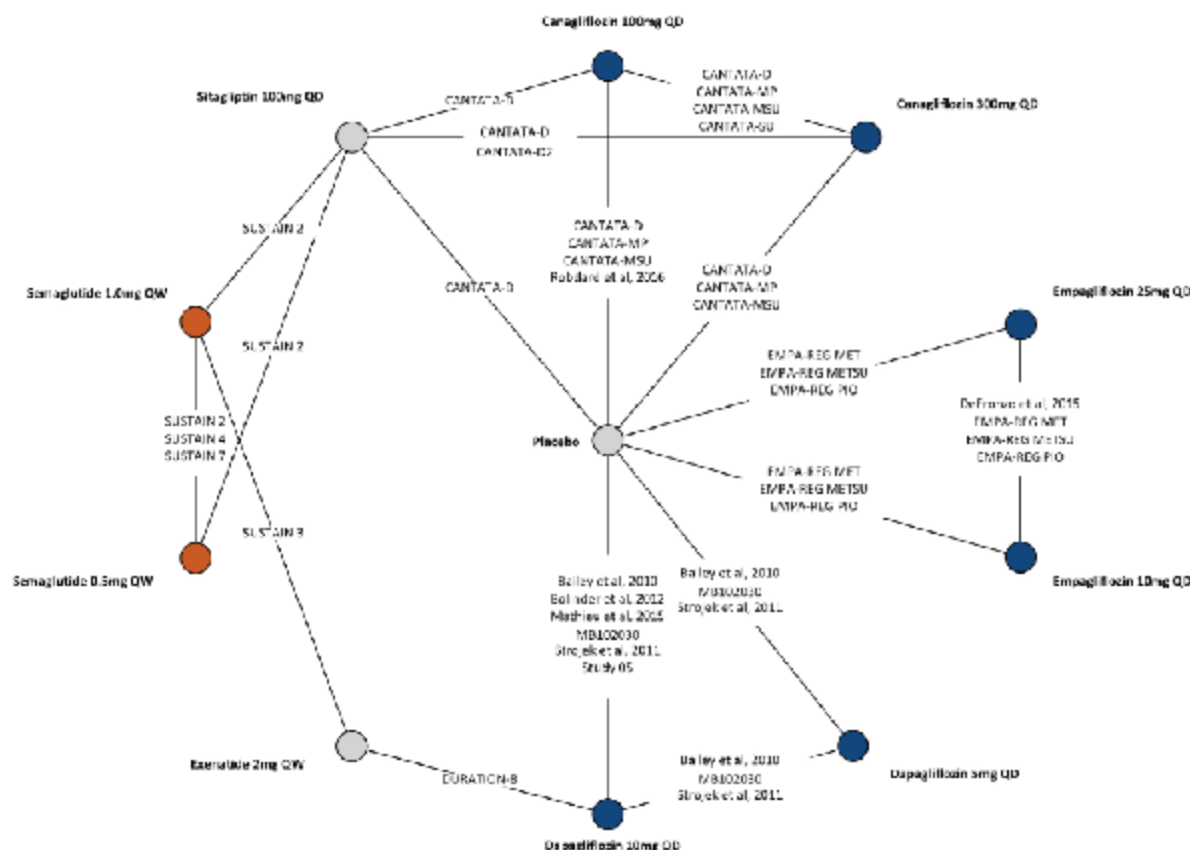
Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Kanters 2019** była ocena skuteczności semaglutylu podawanego podskórnie w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas leczenia za pomocą 1-2 doustnych leków przeciwcukrzycowych. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych w bazach: MEDLINE, EMBASE i CENTRAL z datą odcięcia 16 sierpnia 2017 r. (pierwotnie 5 kwietnia 2016r.). Dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne: *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, *International Diabetes Federation*, *EASD* and *ADA*. Do przeglądu kwalifikowano badania (III fazy) opublikowane w języku angielskim, w których oceniano skuteczność semaglutylu podawanego podskórnie (w dawce 0,5 mg lub 1 mg) lub inhibitora SGLT-2 w populacji dorosłych chorych (w wieku  $\geq 18$  lat) z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio 1-2 OAD.

Do przeglądu systematycznego włączono 21 badań (48 publikacji). Włączone badania były podobne pod kątem charakterystyki początkowej populacji chorych. Przedstawiono wyniki po  $26 \pm 4$  tygodniach obserwacji dla następujących punktów końcowych: zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub>; odsetek chorych z HbA<sub>1c</sub> <7,0%; zmiana masy ciała, zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP), zmiana stężenie glukozy na czczo (FPG).

Na poniższym schemacie przedstawiono schemat przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.



Ryc. 75. Schemat metaanalizy sieciowej Kanter's 2019.



Wyniki metaanalizy sieciowej Kanter's 2019 przedstawiono w rozdz. 5 Analizy klinicznej (wyniki dotyczące skuteczności).

Autorzy przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej Kanter's 2019 wskazują, że niemożliwe było przeprowadzenie porównań pośrednich (w ramach metaanalizy) w zakresie bezpieczeństwa ze względu na przerwanie sieci lub brak danych dla okresu obserwacji 26±4 tygodnie (raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji).

Wyniki skuteczności na podstawie metaanalizy sieciowej Kanter's 2019 przedstawiono poniżej.

## 2.3.1 Wyniki skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2

### 2.3.1.1 Kontrola glikemii

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie semaglutylu 0,5 mg związane jest z **istotnie statystycznie większą redukcją HbA<sub>1c</sub>** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,45% [95%CI: -0,68; -0,21], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,53% [95%CI: -0,80; -0,27], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,55% [95%CI: -0,78; -0,29], p<0,05.

**HbA1c<7%** uzyskiwały istotnie statystycznie większe odsetki chorych stosujących semaglutyd 0,5 mg niż inhibitory SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: OR=4,07 [95%CI: 2,86; 5,83] , p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: OR=2,53 [95%CI: 1,57; 4,09], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA: OR=2,70 [95%CI: 1,83; 4,02], p<0,05.

Stosowanie semaglutylu 0,5 mg związane było także z **istotnie statystycznie większą redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG)** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,35 mmol/L [95%CI: -0,68; -0,01], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,46 mmol/L [95%CI: -0,86; -0,07], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA: MD=-0,64 mmol/L [95%CI: -1,01; -0,28], p<0,05.

**Tab. 51. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii.**

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.
	Średnia [95%CI]
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	
CANA 100 mg	-0,45 [-0,68; -0,21]
EMPA 10 mg	-0,53 [-0,80; -0,27]
DAPA 10 mg	-0,55 [-0,78; -0,29]
HbA1c<7%, OR	
CANA 100 mg	4,07 [2,86; 5,83]
EMPA 10 mg	2,53 [1,57; 4,09]
DAPA 10 mg	2,70 [1,83; 4,02]
FPG, zmiana od wartości początkowej, mmol/L	
CANA 100 mg	-0,35 [-0,68; -0,01]
EMPA 10 mg	-0,46 [-0,86; -0,07]
DAPA 10 mg	-0,64 [-1,01; -0,28]

### 2.3.1.2 Masa ciała

Stosowanie semaglutylu 0,5 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,62 kg [95%CI: -1,22; -0,01], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-0,88 kg [95%CI: -1,53; -0,23], p<0,05;
- SEM 0,5 mg vs DAPA MD=-0,80 kg [95%CI: -1,42; -0,18], p<0,05.

Tab. 52. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Masa ciała.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg		
CANA 100 mg		-0,62 [-1,22; -0,01]
EMPA 10 mg		-0,88 [-1,53; -0,23]
DAPA 10 mg		-0,80 [-1,42; -0,18]

### 2.3.1.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Obserwowano porównywalną redukcję SBP dla semaglutylu 0,5 mg i inhibitorów SGLT-2:

- SEM 0,5 mg vs CANA: MD=-0,82 mmHg [95%CI: -2,90; 1,25], p=ns;
- SEM 0,5 mg vs EMPA: MD=-1,64 mmHg [95%CI: -3,99; 0,75], p=ns;
- SEM 0,5 mg vs DAPA MD=-0,97 mmHg [95%CI: -3,16; 1,23], p=ns.

Tab. 53. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg		
CANA 100 mg		-0,82 [-2,90; 1,25]
EMPA 10 mg		-1,64 [-3,99; 0,75]
DAPA 10 mg		-0,97 [-3,16; 1,23]

## 2.3.2 Wyniki skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2

### 2.3.2.1 Kontrola glikemii

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie semaglutylu 1 mg związane jest z **istotnie statystycznie większą redukcją HbA<sub>1c</sub>** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-0,71% [95%CI: -0,92; -0,48], p<0,05;
- SEM 1mg vs EMPA: MD=-0,79% [95%CI: -1,04; -0,53], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA: MD=-0,80% [95%CI: -1,02; -0,57], p<0,05.

**HbA<sub>1c</sub><7%** uzyskiwały **istotnie statystycznie większe odsetki chorych** stosujących semaglutyd 1 mg niż inhibitory SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: OR=5,52 [95%CI: 3,91; 7,81], p<0,05;
- SEM 1 mg vs EMPA: OR=3,43 [95%CI: 2,13; 5,49], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA: OR=3,66 [95%CI: 2,53; 5,30], p<0,05.

Stosowanie semaglutylu 1 mg związane było także z **istotnie statystycznie większą redukcją stężenia glukozy na czczo (FPG)** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-0,78 mmol/L [95%CI: -1,10; -0,46], p<0,05;
- SEM 1 mg vs EMPA: MD=-0,90 mmol/L [95%CI: -1,27; -0,53], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA: MD=-1,08 mmol/L [95%CI: -1,42; -0,73], p<0,05.

Tab. 54. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %		
CANA 100 mg	-0,71 [-0,92; -0,48]	
EMPA 10 mg	-0,79 [-1,04; -0,53]	
DAPA 10 mg	-0,80 [-1,02; -0,57]	
HbA1c<7%, OR		
CANA 100 mg	5,52 [3,91; 7,81]	
EMPA 10 mg	3,43 [2,13; 5,49]	
DAPA 10 mg	3,66 [2,53; 5,30]	
FPG, zmiana od wartości początkowej, mmol/L		
CANA 100 mg	-0,78 [-1,10; -0,46]	
EMPA 10 mg	-0,90 [-1,27; -0,53]	
DAPA 10 mg	-1,08 [-1,42; -0,73]	

### 2.3.2.2 Masa ciała

Stosowanie semaglutynu 1 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż stosowanie inhibitorów SGLT-2:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-1,98 kg [95%CI: -2,56; -1,40], p<0,05;
- SEM 1 mg vs EMPA: MD=-2,24 kg [95%CI: -2,86; -1,61], p<0,05;
- SEM 1 mg vs DAPA MD=-2,17 kg [95%CI: -2,75; -1,57], p<0,05.

Tab. 55. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2 Masa ciała.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg		
CANA 100 mg	-1,98 [-2,56; -1,40]	
EMPA 10 mg	-2,24 [-2,86; -1,61]	
DAPA 10 mg	-2,17 [-2,75; -1,57]	

### 2.3.2.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Obserwowano porównywalną redukcję SBP dla semaglutynu 1 mg kanagliflozyny 100 mg i dapagliflozyny 10 mg:

- SEM 1 mg vs CANA: MD=-1,63 mmHg [95%CI: -3,65; 0,35], p=ns;
- SEM 1 mg vs DAPA MD=-1,78 mmHg [95%CI: -3,87; 0,24], p=ns.

Stosowanie semaglutylidu 1 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją SBP** niż stosowanie empagliflozyny 10 mg: MD=-2,45 mmHg [95%CI: -4,75; -0,14].

Tab. 56. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Średnia [95%CI]	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg		
CANA 100 mg	-1,63 [-3,65; 0,35]	
EMPA 10 mg	-2,45 [-4,75; -0,14]	
DAPA 10 mg	-1,78 [-3,87; 0,24]	

## 2.4 Uwaga nr 4

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (patrz pkt 1. Uwagi do całości analiz).*

Populacja wnioskowana obejmuje chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq$  8%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 roku<sup>1</sup> opcją preferowaną w ramach I etapu leczenia cukrzycy typu 2 jest metformina. Etap II leczenia chorych z cukrzycą typu 2 obejmuje dwie opcje:

- dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR- $\gamma$  (terapia dwulekowa);
- zastosowanie metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: inhibitory SGLT-2, agonści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarbaza), inhibitory DPP-4, agonista PPAR- $\gamma$  (terapia trójlekowa).

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

**Agonści PPAR- $\gamma$  i inhibitory DPP-4** nie są obecnie refundowane w Polsce. Ze względu na brak refundacji oraz istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów, leki z tych grup **nie zostały uwzględnione jako leki dodawane do terapii po nieskuteczności monoterapii metforminą.**

Wskazanie refundacyjne **inhibitorów SGLT2** (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) i **agonistów receptora GLP-1** (semaglutyd, dulaglutyd) obejmuje chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy, a więc w praktyce klinicznej leki te nie będą kolejnym etapem terapii po nieskuteczności metforminy w monoterpii, a tym samym schematy MET+SGLT2 lub MET+GLP-1 **nie będą stanowiły terapii bazowej dla populacji wnioskowanej w zakresie chorych leczonych uprzednio dwoma lekami przeciwcukrzycowymi.**

Biorąc pod uwagę wytyczne oraz refundowane wskazania leków dostępnych w Polsce u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii na metforminie stosowane mogą być:

- pochodna sulfonilomocznika,
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza),
- insulina bazowa.

Inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy refundowany w Polsce stanowi **akarboza**. Jej sprzedaż stanowiła ok. 3,9% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i ok. 3,1% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy (na podstawie danych NFZ dotyczących sprzedaży aptecznej w okresie styczeń-grudzień 2019<sup>3</sup>). Małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).<sup>4</sup> W badaniu akarboza była stosowana u 8,6% chorych, przy czym w leczeniu skojarzonym z SUL u 1,4% chorych, **a w skojarzeniu z MET u 0,6%**. Dodatkowo, zgodnie z treścią zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż metformina oraz pochodne sulfonilomocznika. Ze względu na bardzo małe zużycie akarbozy można przewidywać, że w praktyce klinicznej akarboza będzie stosowana po nieskuteczności metforminy w monoterpii jedynie w bardzo ograniczonym zakresie, a zatem schematu MET+akarboza **nie uwzględniono jako terapii bazowej dla populacji wnioskowanej w zakresie chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.**

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne kliniczne oraz dostęp do leczenia w Polsce przyjęto, że **główną ścieżką terapeutyczną w praktyce klinicznej będzie dodanie pochodnej sulfonilomocznika po nieskuteczności metforminy w monoterpii, a tym samym przyjęto, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obejmuje upraszczająco chorych leczonych MET+SUL.**

W analizach, w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej MET±SUL lub co najmniej INS±MET.

Analogiczne podejście zostało przyjęte w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu (Ozempic®).<sup>5</sup> Analizy formalnie obejmowały populację chorych nieskutecznie leczonych MET+SUL, podczas gdy strategię wyszukiwania badań rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej metforminą. Poprzednie analizy dla semaglutylu przyczyniły się do pozytywnej rekomendacji w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika z HbA1c  $\geq 8\%$ , z BMI  $\geq 35$

kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, oraz do refundacji leku w populacji chorych z cukrzycą typu 2, przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami od co najmniej 6 miesięcy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## 2.5 Uwaga nr 5

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). W AKL z przeglądu systematycznego wykluczono badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii. Nie podano uzasadnienia dla niespójności podejścia z poprzednim wnioskiem refundacyjnym dotyczącym wnioskowanej technologii. AKL przedłożona dla poprzedniego wniosku refundacyjnego nie zawierała takiego kryterium wykluczenia (raport AOTMiT nr: OT.4330.9.2019).*

W poprzednim raporcie HTA dla semaglutynu nie odnaleziono żadnych badań przeprowadzonych w populacji chorych z Chin i Japonii i w związku z tym żadne dowody naukowe dla tej populacji chorych nie zostały uwzględnione, pomimo formalnego braku sformułowania takiego kryterium wykluczenia.

W przeglądzie dla semaglutynu dotyczącym rozszerzenia wskazania refundacyjnego zastosowano dodatkowe kryterium wykluczenia publikacji. Wykluczono badania przeprowadzone specyficznym w populacji chorych z Chin lub Japonii z uwagi na różnice w charakterystykach chorych rasy azjatyckiej w porównaniu z chorymi rasy białej (kaukaskiej), a tym samym potencjalne różnice skuteczności terapii lub optymalnego dawkowania leków, które mogą mieć wpływ na wnioskowanie.

## 2.6 Uwaga nr 6

*Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Ze względu na fakt, iż badanie SUSTAIN 5 zostało przeprowadzone ze stratyfikacją pod względem stosowania metforminy i wartości HbA<sub>1c</sub> przed włączeniem pacjentów do badania, w przypadku istnienia danych dotyczących efektywności klinicznej leku stosowanego w podgrupach (szczególnie w podgrupie zbliżonej charakterystyką do populacji docelowej), zasadnym jest przedstawienie ich w AKL. Wydaje się, że w związku z tym, że badanie SUSTAIN 5 było finansowane przez Novo Nordisk, wnioskodawca może dysponować tego typu danymi.*

Nie odnaleziono wyników badania SUSTAIN 5 w populacji tożsamej z populacją docelową. Z uwagi na brak dedykowanych danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych, wyniki przedstawiono w populacji chorych z cukrzycą

typu 2 włączonych do badania SUSTAIN 5, jako populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej w zakresie chorych z  $HbA1c \geq 8\%$  i  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , stosujących insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym.

Badanie SUSTAIN 5 nie było dedykowane ściśle populacji wnioskowanej, tj. populacji chorych z  $HbA1c \geq 8\%$  i  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , stosujących insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Pomimo możliwości stosowania terapii jednym lekiem przeciwcukrzycowym w badaniu, aż 83% otrzymywało leczenie skojarzone INS+MET. Dodatkowo, pomimo włączenia do badania SUSTAIN 5 chorych z  $HbA1c$  w zakresie 7-10% oraz braku szczegółowych kryteriów włączenia w zakresie BMI w badaniu, wyjściowy poziom tych parametrów wynosił odpowiednio  $HbA1c=8,4\%$  i  $BMI=31,8 \text{ kg/m}^2$ .

Należy zaznaczyć jednak, iż doświadczenia z semaglutydem w ramach całego cyklu badań SUSTAIN wskazują na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wejściowych.

Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w przednim raporcie HTA, i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).



## 3 W ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet

### 3.1 Uwaga nr 1

*AE nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Brak jest wariantu, który uwzględniłby refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia. Na liście tej znajdują się metformina i insuliny białkowe, stąd istnieje prawdopodobieństwo, że wnioskowana interwencja również zostanie włączona na listę 75+.*

Ewentualne objęcie semaglutynu refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie jest przedmiotem wniosku i leży wyłącznie w kompetencji Ministra Zdrowia.

Należy ponadto zaznaczyć, że w analizach Wnioskodawca przyjął stan prawny na dzień złożenia wniosku. W tym dniu na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie znajdowały się żadne nowoczesne leki przeciwcukrzycowe. Nie jest możliwe określenie czy Minister Zdrowia planuje objęcie leków z grupy analogów GLP-1 (w tym semaglutynu) refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia.

## 3.2 Uwaga nr 2

*Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

- a. *Wyniki skuteczności dla semaglutylu przyjęto na podstawie badania klinicznego SUSTAIN 4 oceniającego stosowanie semaglutylu w populacji chorych po nieskuteczności leczenia metforminą pochodną sulfonilomocznika (populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej, biorąc pod uwagę specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych dla analizowanego problemu decyzyjnego). Wyniki skuteczności dla komparatorów (inhibitory SGLT-2) na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Kanters 2019. Badanie Sustain 4 zostało wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych w AKL (niewłaściwy komparator). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do AKL metaanalizie sieciowej Kanters 2019 dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2.*

Patrz odpowiedź na uwagę rozdział 1.1.

- b. *Należy ponadto zauważyć, że wnioskodawca w żadnej z analiz (w tym AE) nie odniósł się do zmiany we wnioskowanym wskazaniu, dotyczącej usunięcia wymogu 6 miesięcy stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych. W analizie pominięto populację chorych z HbA1c  $\geq$  8% i BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, tymczasem zniesienie wymogu 6 miesięcy stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych w tej grupie pacjentów również prawdopodobnie zwiększy liczbę pacjentów stosujących semaglutyd.*

Patrz odpowiedź na uwagę rozdział 1.1.

Brzmienie wskazania refundacyjnego (zniesienie warunku leczenia uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od co najmniej 6 miesięcy) związane jest z większą elastycznością stosowania semaglutylu, niemniej jednak po uwzględnieniu okresu do pierwszego oznaczenia HbA1c po zmianie leczenia oraz okresu stabilizacji leczenia należy przyjąć, że populacja chorych leczonych uprzednio dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi od <6 miesięcy jest pomijalnie mała i nie będzie mieć istotnego przełożenia na wybór komparatorów. Tym samym nie będzie rzutować na oszacowania analizy wpływu na budżet.

**Podobne wskazanie refundacyjne (z elastycznym podejściem do okresu braku kontroli glikemii) oraz podobne podejście analityczne przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.<sup>2</sup>**

- c. *W AE nie uwzględniono kosztów wnioskowanej prezentacji produktu leczniczego Ozempic w dawce 0,25 mg.*

Semaglutyd jest podawany raz w tygodniu, co przy pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich daje średnio 52,2 podania leku w ciągu roku (13,04 opakowania leku rocznie niezależnie od stosowanej dawki; tj. 365,25/28 dni). W analizie uwzględniono dawki semaglutylu 1 mg i 0,5 mg. Nie uwzględniono semaglutylu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i **jest stosowana wyłącznie przejściowo** w momencie rozpoczynania leczenia.<sup>14</sup>

Przyjęte w analizie ekonomicznej wyniki dotyczące skuteczności na podstawie badań SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5 uwzględniają jednak początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 0,25 mg. Wybiórcza ocena skuteczności dawki 0,25 mg po 4 tygodniach leczenia nie ma merytorycznego uzasadnienia ani nie jest technicznie możliwa ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych.

Z uwagi na jednakowe ceny poszczególnych opakowań semaglutylu (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg), oszacowany w analizie koszt roczny semaglutylu uwzględnia początkowe stosowanie dawki 0,25 mg.

- d. *W ramach analizy podstawowej AE oraz BIA wnioskodawca wykorzystał dane kosztowe dla leków refundowanych w cukrzycy w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) oraz dane NFZ: Koszty leków refundowanych w cukrzycy - insuliny NPH, długodziałających analogów insuliny i pozostałych preparatów insuliny, oraz metforminy i glimepirydu, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowaną w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w grudniu 2019 (najnowsze dane sprzedażowe NFZ) (AE wnioskodawcy, s. 42).*

*W obliczeniach nie uwzględniono natomiast, że w populacji pacjentów  $\geq 75$  r.ż. ww. produkty lecznicze są dostępne za darmo (arkusz D Obwieszczenia MZ). Należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie pt. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019 - udział pacjentów  $\geq 75$  r.ż. w populacji ogólnej chorych realizujących recepty na leki stosowane w cukrzycy i paski do oznaczania glukozy we krwi w Polsce w 2018 r. wyniósł 27,16%.*

Brak uwzględniania populacji pacjentów  $\geq 75$  r.ż., w której to populacji produkty lecznicze są dostępne za darmo, jest założeniem konserwatywnym analizy. Powoduje, że w scenariuszu istniejącym koszty stosowania leków są niedoszacowane z perspektywy płatnika publicznego. Różnica między scenariuszem istniejącym a nowym (tj. dodatkowe wydatki) jest nieznacznie przeszacowana. Takie podejście jest konserwatywne (bezpieczne) z punktu widzenia finansów płatnika publicznego.

Ewentualne objęcie semaglutylu refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie jest przedmiotem wniosku i leży wyłącznie w kompetencji Ministra Zdrowia, stąd w scenariuszu nowym przyjęto refundację semaglutylu z odpłatnością 30%.

### 3.3 Uwaga nr 3

*Analiza podstawowa AE 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 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

*Nie przedstawiono źródeł założenia w ramach analizy podstawowej 3-letniego etapu leczenia semaglutydem lub komparatorem, po którym nastąpi zmiana terapii na insulinę stosowaną dożywnotnio (bez skojarzenia z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).*

W przyjętym horyzoncie czasowym zostały wyróżnione 2 etapy. Pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutylu lub komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutylu lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną stosowaną dożywnotnio. Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla liraglutylu założenia odnośnie czasu, po którym wprowadzona zostanie intensyfikacja insulinoterapii ma znaczny wpływ na współczynnik ICUR.<sup>15</sup> Przyjęcie krótszego (1 lub 2-letniego) czasu do intensyfikacji terapii związane byłoby ze zmniejszeniem współczynnika ICUR, a więc w analizie wrażliwości uwzględniono jedynie najdłuższy czas testowany w analizach dla liraglutylu i dulaglutylu - przyjęto zmianę leczenia po 5 latach, co jest spójne z założeniem przyjętym w ramach analizy podstawowej w analizie ekonomicznej dla liraglutylu<sup>16</sup> oraz założeniem przyjętym w ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dla dulaglutylu.<sup>17</sup> Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednim wniosku dla semaglutylu.

### 3.4 Uwaga nr 4

*W związku z nieprzedstawieniem w AKL badania randomizowanego wykazującego przewagę nad komparatorem, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednocześnie AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną ani kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie jest wyższy od żadnego ze współczynników kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną. Tym samym stwierdzono niespełnienie § 5 ust. 6 pkt 2-3 Rozporządzenia.*

Jak wskazano w AKL (str. 9): *Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu. Analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą ± pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową ± metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz bez uwzględnienia ryzyka sercowo-naczyniowego.*

W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań przeprowadzonych w następujących populacjach chorych:

- u chorych leczonych  $\geq 2$ OAD - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- u chorych leczonych  $\geq 1$ OAD i insuliną bazową - po nieskuteczności insuliny bazowej dodanej do metforminy.

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w populacji spełniającej kryteria włączenia do przeglądu. Analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą  $\pm$  pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową  $\pm$  metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Analogiczne podejście zostało przyjęte w poprzednim wniosku refundacyjnym dla semaglutylu (Ozempic®).<sup>5</sup> Analizy formalnie obejmowały populację chorych nieskutecznie leczonych MET+SUL, podczas gdy, z uwagi na brak dostępności badań przeprowadzonych specyficznym w analizowanej populacji, strategię wyszukiwania badań rozszerzono do populacji chorych leczonych co najmniej metforminą, bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego. Do przeglądu w ramach poprzedniego wniosku refundacyjnego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące semaglutyd podawany podskórnie z insuliną glargine jako terapią dodaną do MET lub MET + SUL (badanie **SUSTAIN 4**), które zostało bezpośrednio uwzględnione w analizie ekonomicznej w zakresie charakterystyki populacji wejściowej i wskaźników skuteczności terapii.

Do przeglądu dotyczącego rozszerzenia wskazania refundacyjnego semaglutylu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące semaglutyd podawany podskórnie z placebo (dostosowanie insulinoterapii) jako terapią dodaną do INS lub MET + INS (badanie **SUSTAIN 5**). W zakresie populacji chorych leczonych  $\geq 2$  OAD (po nieskuteczności metforminy  $\pm$  pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie **SUSTAIN 4**). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (insulina glargine). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonej do analizy metaanalizie sieciowej dotyczącej porównania semaglutylu z inhibitorami SGLT-2 (Kanters 2019).

Analiza ekonomiczna dla rozszerzenia wskazania refundacyjnego semaglutylu została oparta o badania SUSTAIN 5 (charakterystyka populacji wejściowej i wskaźniki skuteczności semaglutylu i komparatora) i SUSTAIN 4 (charakterystyka populacji wejściowej i wskaźniki skuteczności semaglutylu).

Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w przednim raporcie HTA, i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.). Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dotyczącą poprzedniego raportu HTA dla Ozempicu „Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych nie wykazała konieczności i przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.”

W związku z odnalezieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego przewagę semaglutylu podawanego podskórnie nad placebo (dostosowaniem insulinoterapii) jako

---

terapii dodanej do INS±MET (badanie **SUSTAIN 5**), w populacji chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną nie szacowano ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną ani kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie jest wyższy od żadnego ze współczynników kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.

Dla populacji chorych leczonych  $\geq 20$ AD, pomimo wykazania przewagi semaglutylu nad inhibitorami SGLT-2 w metaanalizie sieciowej Kanters 2019 (porównanie pośrednie), uzupełniającą przedstawiono iloraz kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną oraz kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie jest wyższy od żadnego ze współczynników kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.

Wyniki zdrowotne oszacowano upraszczająco na podstawie wyników modelu CORE dla semaglutylu w analizowanych populacjach chorych w horyzoncie 3 lat (z uwagi na przyjęty w analizie 3-letni czas leczenia semaglutylem lub komparatorem; 5 lat w analizie wrażliwości) z uwzględnieniem dyskontowania. Koszt stosowania analizowanych interwencji obliczono upraszczająco jako koszt leczenia semaglutylem lub komparatorem w monoterapii w horyzoncie 3 lat (5 lat w analizie wrażliwości) z uwzględnieniem dyskontowania. Uznano, że koszty terapii bazowej metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz koszty stosowania pasków i nakłuwaczy nie różnicują analizowanych interwencji i nie wpływają na oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię nie jest wyższy od współczynnika kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.

### **3.4.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię**

#### **Populacja chorych leczonych $\geq 20$ AD**

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) w przypadku analizy podstawowej wynosi [REDACTED]








### 3.4.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną

Iloraz kosztu stosowania inhibitorów SGLT-2 i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów je stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) w przypadku analizy podstawowej wynosi:

- 2 110 PLN/QALY z perspektywy NFZ (3 129 PLN/QALY z perspektywy wspólnej) dla kanagliflozyny;
- 2 110 PLN/QALY z perspektywy NFZ (3 089 PLN/QALY z perspektywy wspólnej) dla empagliflozyny;
- 2 110 PLN/QALY z perspektywy NFZ (3 014 PLN/QALY z perspektywy wspólnej) dla dapagliflozyny

zarówno po przyjęciu wyników zdrowotnych jak dla SEM 1 mg, jak i dla SEM 0,5 mg.

**Tab. 59. Iloraz kosztu stosowania inhibitorów SGLT-2 i wyników zdrowotnych u pacjentów je stosujących - perspektywa NFZ.**

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
<b>Przyjęcie wyników zdrowotnych jak dla SEM 1 mg</b>			
BC (CANA)	2,055	4 336	2 110
Komparator EMPA (SA2)	2,055	4 336	2 110
Komparator DAPA (SA3)	2,055	4 336	2 110
Subpopulacja MET+SUL (SA4)	2,044	4 336	2 121
Czas do zmiany leczenia 5 lat (SA5)	3,24	6 886	2 125
Alternatywna skuteczność (SA6)	2,054	4 336	2 111
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity (SA7)	2,055	4 336	2 110

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity (SA8)	2,055	4 336	2 110
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia (SA9)	2,055	4 336	2 110
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza (SA10)	2,055	4 336	2 110
Horyzont czasowy 25 lat (SA11)	2,055	4 336	2 110
Dyskontowanie 0%/0% (SA12)	2,199	4 336	1 972
<b>Przyjęcie wyników z drowotnych jak dla SEM 0,5 mg</b>			
<b>BC (CANA)</b>	2,055	4 336	2 110
Komparator EMPA (SA2)	2,055	4 336	2 110
Komparator DAPA (SA3)	2,055	4 336	2 110
Subpopulacja MET+SUL (SA4)	2,047	4 336	2 118
Czas do zmiany leczenia 5 lat (SA5)	3,234	6 886	2 129
Alternatywna skuteczność (SA6)	2,054	4 336	2 111
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity (SA7)	2,055	4 336	2 110
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity (SA8)	2,056	4 336	2 109
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia (SA9)	2,055	4 336	2 110
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza (SA10)	2,056	4 336	2 109
Horyzont czasowy 25 lat (SA11)	2,055	4 336	2 110
Dyskontowanie 0%/0% (SA12)	2,199	4 336	1 972

Tab. 60. Iloraz kosztu stosowania inhibitorów SGLT-2 i wyników zdrowotnych u pacjentów je stosujących - perspektywa wspólna.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
<b>Przyjęcie wyników z drowotnych jak dla SEM 1 mg</b>			
<b>BC (CANA)</b>	2,055	6 431	3 129
Komparator EMPA (SA2)	2,055	6 348	3 089
Komparator DAPA (SA3)	2,055	6 194	3 014
Subpopulacja MET+SUL (SA4)	2,044	6 431	3 146

<b>Analiza</b>	<b>Zysk QALY</b>	<b>Koszt terapii, PLN</b>	<b>CUR, PLN/QALY</b>
Czas do zmiany leczenia 5 lat (SA5)	3,24	10 212	3 152
Alternatywna skuteczność (SA6)	2,054	6 431	3 131
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity (SA7)	2,055	6 431	3 129
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity (SA8)	2,055	6 431	3 129
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia (SA9)	2,055	6 431	3 129
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza (SA10)	2,055	6 431	3 129
Horyzont czasowy 25 lat (SA11)	2,055	6 431	3 129
Dyskontowanie 0%/0% (SA12)	2,199	6 431	2 924
<b>Przyjęcie wyników z drowotnych jak dla SEM 0,5 mg</b>			
<b>BC (CANA)</b>	2,055	6 431	3 129
Komparator EMPA (SA2)	2,055	6 348	3 089
Komparator DAPA (SA3)	2,055	6 194	3 014
Subpopulacja MET+SUL (SA4)	2,047	6 431	3 142
Czas do zmiany leczenia 5 lat (SA5)	3,234	10 212	3 158
Alternatywna skuteczność (SA6)	2,054	6 431	3 131
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity (SA7)	2,055	6 431	3 129
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity (SA8)	2,056	6 431	3 128
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia (SA9)	2,055	6 431	3 129
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza (SA10)	2,056	6 431	3 128
Horyzont czasowy 25 lat (SA11)	2,055	6 431	3 129
Dyskontowanie 0%/0% (SA12)	2,199	6 431	2 924







progową dla analizowanych scenariuszy (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości).

### 3.5.1.1 Semaglutyd 1 mg

#### 3.5.1.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.5.1.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

[Redacted text block]

### 3.5.1.1.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

### 3.5.1.2 Semaglutyd 0,5 mg

#### 3.5.1.2.1 Analiza podstawowa


[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

### 3.5.1.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

### 3.5.1.2.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

### 3.5.2 Wyniki porównania SEM vs dostosowanie insulinoterapii

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania semaglutynu w dawkach 1 mg i 0,5 mg z dostosowaniem insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 2.

Dla wszystkich porównań przedstawiono wyniki analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej). Przeprowadzono również analizę progową dla analizowanych scenariuszy (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości).

#### 3.5.2.1 Semaglutyd 1 mg

##### 3.5.2.1.1 Analiza podstawowa

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

### 3.5.2.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 3.5.2.1.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

### 3.5.2.2 Semaglutyd 0,5 mg

#### 3.5.2.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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


[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

### 3.5.2.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]



[Redacted text block]

### 3.5.2.2.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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


### 3.6 Uwaga nr 6

BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).

- a. Liczebność populacji docelowej we wniosku została określona w oparciu o dwie subpopulacje: subpopulacja 1:  $\geq 2$  OADs, z HbA1c  $\geq 8\%$  i z BMI między 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>; subpopulacja 2: INS +  $\geq 1$  OAD, z HbA1c  $\geq 8\%$  i z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Zatem nie uwzględniono populacji pacjentów obecnie objętej refundacją tj. spełniającej kryteria:  $\geq 2$  OADs, z HbA1c  $\geq 8\%$  i z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Wobec powyższego nie wyznaczono wydatków płatnika publicznego w całej populacji objętej refundacją we wnioskowanym wskazaniu i nie jest możliwe zweryfikowanie czy twierdzenia przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.

Wnioskowane wskazanie dla semaglutylidu częściowo pokrywa się z dotychczasowym wskazaniem refundacyjnym dla tego leku. Stąd populacjami różnicującymi oba wskazania są wyłączenie dwie analizowane subpopulacje. Poza nimi, chorzy utrzymują leczenie w ramach dotychczasowej praktyki klinicznej, a różnica pomiędzy prognozami wynosi 0 PLN. Dlatego w analizie pominięto te nakładające się populacje chorych.

**Podobną strategię analityczną przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.<sup>2</sup>**

- b. Wnioskodawca nie przeanalizował udziału poszczególnych dawek semaglutylidu w rynku z uwagi na jednakowy koszt dziennej terapii niezależnie od dawki technologii wnioskowanej. W związku z tym nie można w pełni zweryfikować czy twierdzenia przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.

Nie uwzględniono semaglutylidu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i jest stosowana wyłącznie przejściowo w momencie rozpoczynania leczenia. Z uwagi na jednakowe koszty stosowania

poszczególnych dawek semaglutylu (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg), przyjęcie jakiegokolwiek udziału nie wpływa na wynik oszacowania analizy wpływu na budżet.

Mając na uwadze uwagę analityków AOTMiT oszacowanie liczby chorych leczonych poszczególnymi dawkami semaglutylu określono na podstawie zadeklarowanej sprzedaży we wniosku refundacyjnym. Oszacowanie zostało przeprowadzone na podstawie historycznych doświadczeń rynkowych i stopniowego zwiększania się liczby pacjentów leczonych dawkami większymi, doświadczeń rynkowych z innych krajów oraz przewidywanego rozwoju rynku leków przeciwcukrzycowych w Polsce.

**Tab. 79. Udziału poszczególnych dawek semaglutylu (odsetek chorych) w oparciu o zadeklarowaną sprzedaż we wniosku refundacyjnym.**

Dawka	I ROK	II ROK
SEM0,25	■	■
SEM0,5	■	■
SEM1,0	■	■

### 3.7 Uwaga nr 7

*Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). Brak jest wariantu, który uwzględniałby 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 zostanie włączona na listę 75+. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w maksymalnym wariantcie oszacowań.*

*Według BIA wnioskodawcy (str. 43): Przyjęto, że semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insuliny finansowanych w ramach katalogu D (...) Założenie jest założeniem konserwatywnym i nie doszacowuje kosztów refundacji insuliny finansowanej chorym w wieku powyżej 75 roku życia bez kwoty współpłacenia. Powyższego założenia nie można jednak uznać za założenie konserwatywne, gdyż w przypadku stosowania semaglutylu w tej grupie pacjentów, wzrośnie całkowita kwota refundacji semaglutylu.*

Ewentualne objęcie semaglutylu refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie jest przedmiotem wniosku i leży wyłącznie w kompetencji Ministra Zdrowia.

Należy ponadto zaznaczyć, że w analizach Wnioskodawca przyjął stan prawny na dzień złożenia wniosku. W tym dniu na liście leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia nie znajdowały się żadne nowoczesne leki przeciwcukrzycowe. Nie jest możliwe określenie czy Minister Zdrowia planuje objęcie leków z grupy analogów GLP-1 (w tym semaglutylu) refundacją w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia.

### 3.8 Uwaga nr 8

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):

- a. Wnioskodawca założył w BIA, że odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym będzie odpowiadał populacji z chorobą wieńcową, chorobą naczyń mózgowych oraz chorobą naczyń obwodowych (szczegóły BIA wnioskodawcy, str. 21). Uwzględnienie odsetków wyłącznie dla ww. powikłań cukrzycowych może prowadzić do zawężenia populacji docelowej, bowiem w ocenianym wskazaniu wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zdefiniowane jest jako:

-potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub

-uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

-obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

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

W wariancie podstawnym przyjęto addytywny charakter powikłań sercowo-naczyniowych co jest założeniem konserwatywnym (41,0% + 11,5% + 11,0% - patrz tabela poniżej) i pomija możliwość współwystępowania powikłań. Uwzględnienie współwystępowania chorób zmniejszyłoby oszacowany udział. Ze względu na brak tak szczegółowych danych, możliwość współwystępowania powikłań została pominięta.

**Tab. 80. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.**

Powikłanie	Odsetek chorych
Choroba wieńcowa	41,0%
Choroby naczyń mózgowych	11,5%
Choroby naczyń obwodowych	11,0%

Przy założeniu niezależności powikłań sercowo-naczyniowych oraz nefrologicznych i okulistycznych (badanie Witek 2012, przy pominięciu innych powikłań), częstość ich występowania wynosiłaby ponad 100% (patrz tabela poniżej). Sugeruje to istotne nakładanie się i współwystępowanie powikłań cukrzycowych u chorego.



**Tab. 81. Powikłania cukrzycy - Witek 2012.**

Powikłanie	Odsetek chorych
Choroba wieńcowa	41,0%
Choroby naczyń mózgowych	11,5%
Choroby naczyń obwodowych	11,0%
Retinopatia	26,6%
Nefropatia	10,3%
Łącznie (z pominięciem neuropatii: 32,3%; stopy cukrzycowej: 2,7%)	100,4%

**Odsetki chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej (rozdz. 3.9).** W ramach konsensusu przyjęto, że [REDAKTOWANE]

Z kolei w wariancie maksymalnym przyjęto, że 75% chorych spełnia kryteria bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co dobrze adresuje niepewności związane z innymi czynnikami ryzyka i współwystępowaniem powikłań.

**Podobną strategię analityczną przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.<sup>2</sup>**

**Tab. 82. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie.**

Wariant	Odsetek chorych	Źródło
<b>podstawowy (najbardziej prawdopodobny)</b>	<b>63,5%</b>	<b>Witek 2012 (41,0% + 11,5% + 11,0%).</b>
minimalny	52,3%	Witek 2012 (analiza dla leku Ozempic®)
maksymalny	74,7%	Założenie (63,5% + (63,5% - 52,3%))

b. W BIA przedstawiono szereg założeń, które nie zostały wystarczająco uzasadnione:

- Podczas określenia odsetka pacjentów z HbA1c  $\geq 8\%$  w analizie wykorzystano dane z publikacji Witek 2012: Odsetek chorych z HbA1c  $>7\%$  jest raportowany wprost w publikacji, natomiast wartości dla HbA1c  $\geq 8\%$  (na poziomie 29,9%) oszacowano zakładając rozkład normalny przy znanej średniej i odchyleniu standardowym (tabela 1 w publikacji Witek 2012) (BIA wnioskodawcy, s. 19). Nie przedstawiono jednak możliwego rozrzutu wyznaczonego parametru oraz nie przetestowano wpływu alternatywnych wartości parametru na wielkość oszacowanej populacji docelowej.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej wyniki dla wariantów analizy przy założeniu innych rozkładów i innych źródeł danych (patrz poniższa tabela). Dane przyjęto na podstawie analizy wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna z 2019 r.<sup>2</sup>

Wyniki otrzymane przy alternatywnych odsetkach pacjentów z HbA1c  $\geq$  8% (Tab. 84, Tab. 85) mieszczą się w zakresie oszacowanym w analizie wpływu na budżet w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

**Tab. 83. Odsetki pacjentów z HbA1c  $\geq$  8% przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Wartość	Źródło
BC	29,9%	Witek 2012 - rozkład normalny
Scenariusz I	27,3%	Witek 2012 - rozkład log-normalny
Scenariusz II	34,6%	Sieradzki 2008 - rozkład log-normalny





- Wnioskodawca przyjął że: Odsetek chorych leczonych insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym przyjęto zgodnie z konsensusem ekspertów klinicznych w ramach spotkania grupy doradczej. Przyjęto, że ■■■ chorych leczonych insuliną stosuje insulinę bazową (NPH lub LAA) (BIA wnioskodawcy, s. 19). Nie przeanalizowano alternatywnych scenariuszy ww. parametru oraz nie przedstawiono danych osobowych autorów ekspertyzy.

Parametry analizy konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej w składzie przedstawionym w rozdz. 3.9.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej wyniki dla wariantów analizy wpływu na budżet przy założeniu odsetków chorych leczonych insuliną bazową na poziomie ■■■ (założenie arbitralne; Tab. 87, Tab. 88).

**Tab. 86. Odsetki chorych leczonych insuliną bazową przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Wartość	Źródło
BC	■■■	wg ekspertów
Scenariusz I	■■■	założenie
Scenariusz II	■■■	założenie





- W ramach analizy skłonność do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii określono na podstawie danych wewnętrznych Wnioskodawcy w oparciu o badania i doświadczenie rynkowe. Brak wskazania badań oraz ewentualnej zmienności ww. parametrów i jej wpływu na wyniki BIA jest związane z niepewnością.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej wyniki dla wariantów analizy wpływu na budżet przy łącznej zmianie skłonności do współpłacenia oraz rozpowszechnienia technologii odpowiednio na [REDACTED] (założenia arbitralne; [REDACTED], [REDACTED]).

**Tab. 89. Odsetki chorych skłonnych do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.**

Scenariusz	Wartość	I ROK	II ROK	Źródło
BC	skłonność do współpłacenia	[REDACTED]	[REDACTED]	dane wewnętrzne Wnioskodawcy
	rozpowszechnienia technologii %	[REDACTED]	[REDACTED]	
Scenariusz I	skłonność do współpłacenia	[REDACTED]	[REDACTED]	założenie
	rozpowszechnienia technologii %	[REDACTED]	[REDACTED]	
Scenariusz II	skłonność do współpłacenia	[REDACTED]	[REDACTED]	założenie
	rozpowszechnienia technologii %	[REDACTED]	[REDACTED]	







*Wnioskodawca w żadnej z analiz (w tym BIA) nie odniósł się do zmiany we wnioskowanym wskazaniu dotyczącej usunięcia wymogu stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych przez minimum 6 miesięcy przed włączeniem semaglutylu. W analizie pominięto populację chorych z HbA1c  $\geq$  8% i BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> zakładając, że semaglutyd jest już w tej populacji refundowany. Tymczasem zniesienie wymogu 6 miesięcy stosowania co najmniej dwóch leków przeciwcukrzycowych w tej grupie pacjentów również prawdopodobnie zwiększy liczbę pacjentów stosujących semaglutyd.*

Patrz odpowiedź na uwagę rozdział 1.1.

**Podobne wskazanie refundacyjne (z elastycznym podejściem do okresu braku kontroli glikemii) oraz podobne podejście analityczne przyjęto w analizie wpływu na budżet dla leku dapagliflozyna i została ona pozytywnie zweryfikowana przez analityków AOTMiT.<sup>2</sup>**

### 3.9 Uwaga nr 9

*Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 1 Rozporządzenia). W APD, AKL i BIA nie podano żadnych źródeł i danych osobowych dotyczących ekspertów czy sposobu weryfikacji ich opinii.*

Założenia analizy, w tym wybór komparatorów oraz częstości chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym konsultowano z ekspertami klinicznymi w ramach spotkania grupy doradczej w składzie:

[Redacted text block containing names of experts]

### 3.10 Uwaga nr 10

*Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia). Nie podano źródeł dla uwzględnionych wartości użyteczności, zamieszczono jedynie informację, że wartości te przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0. (str. 36 AE), co nie stanowi pierwotnego źródła ww. danych.*

W poniższej tabeli przedstawiono źródła dla uwzględnionych wartości użyteczności zgodnie z danymi domyślnymi modelu CORE v 9.0.

Tab. 92. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań - <i>U T2 no complications</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku - <i>DisU MI event</i>	-0,129	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach - <i>U post MI</i>	0,736	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Choroba wieńcowa - <i>U angina</i>	0,682	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Niewydolność serca - <i>U CHF</i>	0,633	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Udar w pierwszym roku - <i>DisU stroke event</i>	-0,181	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Udar w kolejnych latach - <i>U post Stroke</i>	0,545	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Choroba naczyń obwodowych - <i>U PVD</i>	0,570	Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. <i>Med Care</i> 2000; 38(6): 583-637
Mikroalbuminuria - <i>U MA</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Ciężka proteinuria - <i>U GRP</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug; 22(4):340-9
Hemodializa - <i>U HD</i>	0,604	Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004 Jun; 19(6):1594-9.
Dializa otrzewnowa - <i>U PD</i>	0,612	Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004 Jun; 19(6):1594-9.
Przeszczep nerki - <i>U RT</i>	0,750	Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. <i>Med Care</i> 2000; 38(6): 583-637
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR) - <i>U BDR, U BDR wrongly treated</i>	0,790	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar; 87(3):259-61.

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło
Retinopatia proliferacyjna (PDR) - <i>U PDR laser treated, U PDR no Laser</i>	0,790	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar;87(3):259-61.
Obrzęk plamki żółtej - <i>U ME</i>	0,790	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar;87(3):259-61.
Utrata wzroku - <i>U SVL</i>	0,670	Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. <i>Diabet Med</i> 2008 May;25(5):618-24.
Zaćma - <i>U cataract</i>	0,620	Hopkins RB, Tarride JE, Bowen J, Blackhouse G, O'Reilly D, Campbell K, et al. Cost-effectiveness of reducing wait times for cataract surgery in Ontario. <i>Can J Ophthalmol</i> 2008 Apr;43(2):213-7.
Neuropatia - <i>U neuropathy</i>	0,630	Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. <i>Diabet Med</i> 2008 May;25(5):618-24.
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>U healed ulcer</i>	0,814	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug;22(4):340-9
Owrzodzenie - <i>U active ulcer</i>	0,750	Redekop WK, Stolke EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. <i>Diabetes Metab</i> 2004 Dec;30(6):549-56.
Amputacja kończyny w pierwszym roku - <i>DisU amp event</i>	-0,538	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug;22(4):340-9
Amputacja kończyny w kolejnych latach - <i>U post amputation</i>	0,402	Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> . 2002 Jul-Aug;22(4):340-9
Nieciężka hipoglikemia dzienna - <i>DisU for NSHE (daytime)</i>	-0,005	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013
Nieciężka hipoglikemia nocna - <i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-0,007	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (daytime)</i>	-0,0183	Elizabeth Marrett et al. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. <i>BMC Research Notes</i> 2011, 4:252
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,0183	Elizabeth Marrett et al. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. <i>BMC Research Notes</i> 2011, 4:252
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (daytime)</i>	-0,055	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,057	Evars et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2013

W przypadku braku danych dla utraty użyteczności dla kwasicy ketonowej (*DisU keto event*), kwasicy mleczanowej (*DisU LA event*) i obrzęku (*DisU edema event (adv. ev.)*) - przyjęto 0.

## 4 Komentarz 1

*Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, opublikowanego w momencie składania uzupełnień, zgodnie z Projektem obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 stycznia 2021 r.) i względem aktualnych Uchwał Rady NFZ.*

Dla subpopulacji 1 (chorzy z HbA1c  $\geq$  8% i z BMI między 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>) koszty głównych komparatorów (leków z grupy inhibitorów SGLT2) nie uległ zmianie względem obwieszczenia obowiązującego w momencie złożenia wniosku refundacyjnego. Zarówno ceny detaliczne jak i limity refundacyjne pozostały na tych samych poziomach.

Podobnie dla subpopulacji 2 (chorzy z HbA1c  $\geq$  8% i z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) koszt leczenia insuliną bazową dla płatnika nie uległ zmianie - limit finansowania pozostał na dotychczasowym poziomie. Zmiany cen detalicznych na poziomie 1-2% dla 4 z 14 preparatów mają wpływ wyłącznie na oszacowania z perspektywy wspólnej, Ze względu na marginalną zmianę cen nie powodują one istotnej zmiany wyników ani wnioskowania z analizy ekonomicznej ani z analizy wpływu na budżet.

W grupach limitowych dla pozostałych leków (metformina, pochodna sulfonilomocznika) z racji dużej liczby dostępnych preparatów i zbliżonych udziałów w rynku, preparat wyznaczający limit zmienia się z każdym kolejnym obwieszczeniem. Stąd dla części preparatów zmienia się kwota refundacji. Na poziomie średniej ważonej zmiany te mają charakter zmian pomijalnie małych i nie wpływają na wyniki. Zmiany te nie wynikają ze zmian cen detalicznych.

Limit refundacyjny dla pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi względem obwieszczenia z 1 marca 2020 r. został obniżony o 0,14 PLN na opakowaniu 50 pasków, co stanowi 0,37% ceny. Przekłada się na zmianę między 1,4 PLN a 2,03 PLN rocznie w zależności do liczby zużytych pasków, przy czym jest to koszt nieróżnicujący scenariuszy analizy.

Tym samym wszystkie zmiany, które miały miejsce od momentu złożenia dokumentacji w sposób marginalny wpływają na wynik analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, w szczególności nie mają znaczenie z perspektywy płatnika publicznego w kontekście głównych komparatorów.



## Spis rysunków

Ryc. 1. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (OR) ..	18
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA (RD) ..	18
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (OR) . ...	19
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA (RD) . ...	19
Ryc. 5. HbA <sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (%) .....	21
Ryc. 6. HbA <sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (%). ....	21
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7%, HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5% , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR). ....	22
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7%, HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD). ....	23
Ryc. 9. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 0,5 mg vs GLA, (kg). ....	24
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (OR). ....	25
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (RD) .....	25
Ryc. 12. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD) .....	28
Ryc. 13. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD) .....	29
Ryc. 14. HbA <sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (%) .....	31
Ryc. 15. HbA <sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (%). ....	31
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7%, HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (OR). ....	32
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7%, HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze (RD). ....	33
Ryc. 18. Masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, SEM 1 mg vs GLA, (kg) .....	34
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (OR). ....	35
Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% (RD) .....	35
Ryc. 21. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza satysfakcji z leczenia cukrzycy - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD) .....	38

---














Ryc. 22. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36v2 - zmiana w stosunku do wartości początkowej w okresie 30-tyg, (MD).....	39
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	40
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	40
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	41
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	41
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (OR) ...	42
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zgony (RD) ...	42
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	42
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	43
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	43
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	43
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	44
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	44
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).....	46
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	47
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).....	49
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).....	49
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).....	51
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).....	52
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR).....	53
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD).....	54
Ryc. 43. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg.....	54
Ryc. 44. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30-tyg.....	55

---

---

Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (OR).....	57
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).....	58
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).....	60
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).....	61
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	62
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	62
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	63
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	63
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (OR).....	63
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony (RD).....	64
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	64
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	64
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	65
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	65
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (OR).....	66
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	66
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).....	68
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).....	69
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (OR).....	71
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia (RD).....	71
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).....	73
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).....	74

---

Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (OR). .....	75
Ryc. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (RD). .....	76
Ryc. 69. Średnie stężenie lipazy w ciągu 30-tyg. ....	76
Ryc. 70. Średnie stężenie amylazy w ciągu 30-tyg. ....	77
Ryc. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (OR). ....	79
Ryc. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów (RD). ....	80
Ryc. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR). ....	82
Ryc. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD). ....	83
Ryc. 75. Schemat metaanalizy sieciowej Kanfers 2019. ....	88
 .....	110
 .....	112
 .....	112
 .....	114
 .....	116
 .....	117
 .....	118
 .....	120
 .....	122
 .....	123
 .....	124
 .....	126
 .....	128

[REDACTED]	129
[REDACTED]	130
[REDACTED]	132

## Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 4, cz.1. ....	10
Tab. 2. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 4, cz.2.....	11
Tab. 3. Ocena jakości badania SUSTAIN 4, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	12
Tab. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	12
Tab. 5. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	13
Tab. 6. Charakterystyka populacji w badaniach SUSTAIN 4 i SUSTAIN 5. ....	14
Tab. 7. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy. ....	16
Tab. 8. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu SUSTAIN 4. ...	17
Tab. 9. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania SUSTAIN 4.....	18
Tab. 10. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. ....	18
Tab. 11. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA.....	19
Tab. 12. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Kontrola glikemii.	20
Tab. 13. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7%, HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. .	22
Tab. 14. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Masa ciała. ....	23
Tab. 15. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.....	24
Tab. 16. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca. ....	26
Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.....	26
Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa. ....	27
Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Kontrola glikemii...	30
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7%, HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze. .	32
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Masa ciała. ....	33
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.....	34
Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciśnienie krwi i częstość rytmu serca. ....	36
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Markery ryzyka sercowo-naczyniowego.....	36
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Gospodarka lipidowa. ....	37
Tab. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	40

---

Tab. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie. ....	40
Tab. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Śmiertelne zdarzenia niepożądane łącznie. ....	41
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie. ....	42
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie. ....	43
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie. ....	44
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. ....	45
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Hipoglikemia. ....	48
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego. ....	50
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. ....	53
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów. ....	56
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 0,5 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane. ....	59
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane łącznie. ....	62
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane łącznie. ....	62
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zgony. ....	63
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie. ....	64
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Średnio-ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie. ....	65
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Łagodne zdarzenia niepożądane łącznie. ....	66
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. ....	67
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Hipoglikemia. ..	70
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego. ....	72
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. ....	75
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Zdarzenia niepożądane u $\geq 5\%$ pacjentów. ....	78

---

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu SUSTAIN 4: SEM 1 mg vs GLA. Inne zdarzenia niepożądane. ....	81
Tab. 50. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	84
Tab. 51. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii.....	89
<b>Tab. 52. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Masa ciała. ....</b>	<b>90</b>
<b>Tab. 53. Analiza skuteczności SEM 0,5 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy. ....</b>	<b>90</b>
Tab. 54. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Kontrola glikemii. ....	91
<b>Tab. 55. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2 Masa ciała. ....</b>	<b>91</b>
<b>Tab. 56. Analiza skuteczności SEM 1 mg vs SGLT-2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy. ....</b>	<b>92</b>
Tab. 57. Populacja chorych leczonych $\geq 2$ OAD - iloraz kosztu stosowania semaglutylu i wyników zdrowotnych u pacjentów go stosujących - perspektywa NFZ. ....	102
Tab. 58. Populacja chorych leczonych $\geq 2$ OAD - iloraz kosztu stosowania semaglutylu i wyników zdrowotnych u pacjentów go stosujących - perspektywa wspólna.....	103
Tab. 59. Iloraz kosztu stosowania inhibitorów SGLT-2 i wyników zdrowotnych u pacjentów je stosujących - perspektywa NFZ. ....	104
Tab. 60. Iloraz kosztu stosowania inhibitorów SGLT-2 i wyników zdrowotnych u pacjentów je stosujących - perspektywa wspólna. ....	105
Tab. 61. Kalkulacja ceny zbytu netto semaglutylu, przy której współczynnik koszt/efekt dla semaglutylu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla inhibitora SGLT-2 - perspektywa NFZ.....	107
Tab. 62. Kalkulacja ceny zbytu netto semaglutylu, przy której współczynnik koszt/efekt dla semaglutylu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla inhibitora SGLT-2 - perspektywa wspólna. ....	108
.....	110
.....	111
.....	113
.....	115
.....	115
.....	117
.....	119
.....	120



.....	121
.....	123
.....	125
.....	126
.....	127
.....	128
.....	131
.....	132
Tab. 79. Udziału poszczególnych dawek semaglutylidu (odsetek chorych) w oparciu o zadeklarowaną sprzedaż we wniosku refundacyjnym.....	134
Tab. 80. Powikłania cukrzycy - Witek 2012. ....	135
Tab. 81. Powikłania cukrzycy - Witek 2012. ....	136
Tab. 82. Częstość powikłań cukrzycy przyjęte w analizie. ....	136
Tab. 83. Odsetki pacjentów z HbA1c $\geq$ 8% przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości. ....	137
Tab. 84. Zestawienie wyników analizy dla wariantu z odsetkiem pacjentów z HbA1c $\geq$ 8% na poziomie 27,3% - perspektywa NFZ. ....	138
Tab. 85. Zestawienie wyników analizy dla wariantu z odsetkiem pacjentów z HbA1c $\geq$ 8% na poziomie 34,6% - perspektywa NFZ. ....	139
Tab. 86. Odsetki chorych leczonych insuliną bazową przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości. ....	140
.....	141
.....	142
Tab. 89. Odsetki chorych skłonnych do współpłacenia oraz rozpowszechnienie technologii w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.....	143
.....	144
.....	145
Tab. 92. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.....	148

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2020). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. *Diabetologia Praktyczna*, 2020, 6(1).
- <sup>2</sup> Analiza wpływu na budżet. Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30x11), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq$ 8%. 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5925-36-2019-zlc> [dostęp 22.12.2020 r.]
- <sup>3</sup> Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-62020iii,6527.html> [dostęp: 18.05.2020 r.]
- <sup>4</sup> Witek PW, Wótkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Matecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy*. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- <sup>5</sup> AOTMiT. Zlecenie. Ozempic 2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5966-56-2019-zlc> [dostęp 22.12.2020 r.]
- <sup>6</sup> Rodbard H. W., Lingway I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P. L., Wijayasinghe N., Norwood P., Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial, *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6), 2291-2301
- <sup>7</sup> Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonyleureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):355-366.
- <sup>8</sup> Kanters S., Wilkinson L., Vrazic H., Sharma R., Lopes S., Popoff E., Druyts E., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis, *BMJ Open*. 2019 Jul 23;9(7):e023458.
- <sup>9</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- <sup>10</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- <sup>11</sup> Alfayez O.M.; Almutairi A.R.; Aldosari A.; Al Yami M.S., Update on Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapy in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Cardiovascular Outcome Trials, *Canadian Journal of Diabetes* (2019) 43:7 (538-545.e2).
- <sup>12</sup> Marso S.P.; Bain S.C.; Consoli A.; Eliaschewitz F.G.; Jodar E.; Leiter L.A.; Lingway I.; Rosenstock J.; Seufert J.; Warren M.L.; Woo V.; Hansen O.; Holst A.G.; Pettersson J.; Vilsboll T., Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The new england journal of medicine*. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- <sup>13</sup> Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):278-286.
- <sup>14</sup> Ozempic®. ChPL. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 24.06.2020 r.]

- 15 AWA Victoza.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/080/AWA/80\\_AWA\\_OT\\_4350\\_12\\_Victoza\\_liraglutyd\\_2017%2008%2031.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AWA/80_AWA_OT_4350_12_Victoza_liraglutyd_2017%2008%2031.pdf) [dostęp 22.12.2020 r.]
- 16 CEA Victoza.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/080/AW/80\\_AW\\_4350\\_12\\_Victoza\\_liraglutyd\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf) [dostęp 22.12.2020 r.]
- 17 AWA Trulicity.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/078/AWA/OT\\_4350.11.2017\\_TRULICITY\\_du\\_laglutidum\\_AWA\\_31.08.2017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT_4350.11.2017_TRULICITY_du_laglutidum_AWA_31.08.2017_BIP.pdf) [dostęp 22.12.2020 r.]