



Rekomendacja nr 14/2021

z dnia 12 lutego 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu:
cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne
leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co
najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c
≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo
wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako:
potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych
narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej
komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych
czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla
mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze,
palenie tytoniu**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, **wyłącznie pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii **wyłącznie pod warunkiem**



Wskazanie, którego dotyczy zlecenie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd), jednocześnie lek ten znajduje się aktualnie na liście leków refundowanych i jest finansowany (w węższej niż wnioskowana) populacji chorych z cukrzycą typu 2 przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 %, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Pod uwagę wzięto także wyniki analizy klinicznej, które wskazują, iż stosowanie semaglutydu u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływa na redukcję poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu zarówno do placebo, stosowanych razem z insuliną i metforminą, jak i inhibitorów SGLT-2.

Niewątpliwie ograniczeniem jest, że wnioskowanie w oparciu o dostępne dowody naukowe wiąże się z niepewnością, głównie w odniesieniu do braku wyników badań dla specyficznej subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2, wskazanej we wniosku refundacyjnym. Ograniczenie to jest podstawową przyczyną, dla której uzasadnione jest dążenie do zrównania kosztów terapii lekiem Ozempic do poziomu kosztów terapii najtańszym z inhibitorów SGLT-2.

Uwzględniono oszacowania w analizie ekonomicznej wskazujące, że

Z kolei wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują

W opinii ujęto również, że większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca zastosowanie agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów, a także w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyku wystąpienia takich chorób. Agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia: w terapii dwulekowej, trójlekowej oraz insulinoterapii prostej i złożonej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, ale także zaproponowaną cenę wnioskowanej technologii, zasadnym wydaje się finansowanie leku Ozempic (semaglutyd) **wyłącznie pod warunkiem**

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ozempic, Semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1, wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389901, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Ozempic, Semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1, wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389918, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Ozempic, Semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1, wstrzykiwacz 3 ml + 4 igły NovoFine Plus, kod EAN: 05909991389956, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDAKTOWANE], lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w istniejącej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (kotransporter glukozy-sodowy 2, z ang. *sodium-glucose co-transporter-2*) oraz placebo (dostosowanie insulinoterapii).

Należy zauważyć, że wybrane komparatory częściowo odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną. Poza lekami z grupy inhibitorów SGLT-2 oraz insulinoterapią jako komparator dodatkowy można uznać dulaglutyd.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ozempic zawiera semaglutyd, który pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności

układu sercowo-naczyniowego. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ozempic jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową w analizach stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni co najmniej metforminą±pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową±metforminą, z wyjściowym HbA1c $\geq 8\%$, BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo – naczyniowym.

Do analizy klinicznej włączono następujące badania pierwotne:

- SUSTAIN-5 – badanie randomizowane bezpośrednio porównujące semaglutyd (SEM) podawany podskórnie z placebo (PLA) plus (w obu ramionach): insulina (INS) lub insulina + metformina (INS + MET): SEM + INS \pm MET vs PLA + INS \pm MET;
- SUSTAIN 6 – badanie randomizowane w którym porównano zastosowanie semaglutylu podawanego podskórnie z placebo plus (w obu ramionach): leczenie standardowe : 0–2 leki przeciwhiperglykemiczne \pm insulina, w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w ramach dodatkowych dowodów naukowych): SEM + 0-2 OAD \pm INS vs PLA + 0-2 OAD \pm INS. Bdanie oceniało wpływ interwencji na układ sercowo-naczyniowy.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu 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 wyników odnalezionej metaanalizy sieciowej:

- Kanters 2019 - przegląd systematyczny z metaanalizą siecią oceniał skuteczność semaglutylu podawanego podskórnie w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii, leczonych uprzednio za pomocą 1-2 doustnych leków przeciwcukrzycowych.

W analizie uwzględniono ponadto 6 dodatkowych opracowań wtórnych (Li 2018, Witkowski 2018, Avgerinos 2019, Zhu 2019, CADTH 2019, Hussein 2020).

W badaniach pierwotnych oceniono następujące pierwszorzędowe punkty końcowe:

- zmiana HbA1c w ciągu 30 tyg. (SUSTAIN 5);
- czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE, ang. *major adverse cardiovascular event*): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu (SUSTAIN 6).

W badaniu SUSTAIN 5 oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza: SF-36v2 oraz poziom satysfakcji z leczenia cukrzycy za pomocą kwestionariusza DTSQ (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire).

Ocenę wiarygodności badania SUSTAIN-5 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali JADAD. Uzyskany wynik to 5 pkt. Według skali AMSTAR jakość przeglądu Kanter's 2019 uznano za niską.

Skuteczność

SUSTAIN 5

Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS po 30 tygodniach leczenia obserwowano statystycznie istotną większą redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej: HbA1c, stężenia glukozy na czczo w osoczu: FPG, stężenia glukozy w osoczu wg samodzielnego pomiaru: SMPG, masy ciała, wskaźnika BMI i obwodu talii oraz większą redukcję skoków glikemii po posiłku w porównaniu do grupy otrzymującej PLA razem z MET i INS:

- SEM 0,5 mg vs PLA (dostosowanie INS):
 - HbA1c: MD=-1,35 p.p . [95% CI: -1,61; -1,10], p<0,0001; MD=-14,79 mmol/mol [95% CI: -17,54; -12,03], p<0,0001;
 - FPG: MD=-1,14 [95%CI: -1,75; -0,54], p=0,0002;
 - SMPG: MD=-1,76 [95%CI: -2,32; -1,19], p<0,0001;
 - Skoki glikemii po posiłku: MD=-0,66 [95%CI: -1,10; -0,23], p=0,003;
 - Masa ciała: MD=-2,31 kg [95%CI: -3,33; -1,29], p<0,0001;
 - BMI: MD=-0,84 kg/m² [95%CI: -1,20; -0,49], p<0,0001;
 - Obwód talii: MD=-1,46 cm [95%CI: -2,83; -0,09], p=0,0365.
- SEM 1 mg vs PLA (dostosowanie INS):
 - HbA1c: MD=-1,75 p.p . [95% CI: -2,01; -1,50], p<0,0001; MD= -19,18 mmol/mol [95% CI: -21,95; -16,42], p<0,0001;
 - FPG: MD=-1,88 [95%CI: -2,48; -1,28], p<0,0001;
 - SMPG: MD=-2,28 [95%CI: -2,84; -1,72], p<0,0001;
 - Skoki glikemii po posiłku: MD=-1,01 [95%CI: -1,44; -0,58], p<0,0001;
 - Masa ciała: MD=-5,06 kg [95%CI: -6,08; -4,04], p<0,0001;
 - BMI: MD=-1,82 kg/m² [95%CI: -2,18; -1,47], p<0,0001;
 - Obwód talii: MD=-4,05 cm [95%CI: -5,42; -2,67], p<0,0001.

W grupie SEM 1 mg stosowanym razem z MET i INS po 30 tygodniach leczenia obserwowano również statystycznie istotny większy wzrost częstości rytmu serca i statystycznie istotną większą redukcję wartości ciśnienia skurczowego (SBP) w porównaniu do grupy otrzymującej PLA razem z MET i INS:

- SBP: MD=-6,29 mmHg [95% CI: -9,91; -2,66], p=0,0007;

- Częstość rytmu serca: MD=4,74 bpm [95% CI: 2,48; 7,01], p<0,0001.

Ponadto w publikacji Rodbard 2018 (badanie SUSTAIN 5) w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wartość wyjściową HbA1c podano, że zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowej:

- u pacjentów z wyjściowym HbA1c≤8% przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -0,88% (SD, 0,94); -1,32% (SD, 0,71), i -0,04% (SD, 0,98);
- u pacjentów z wyjściowym HbA1c≥8% przyjmujących SEM 0,5 mg, SEM 1 mg i PLA razem z MET i INS wyniosła odpowiednio: -1,83% (SD, 1,00), -2,19% (SD, 0,86), oraz -0,28% (SD, 1,12).

Dodatkowo analiza post-hoc w podgrupach wskazała na większą redukcję masy ciała u chorych leczonych semaglutydem w porównaniu do placebo:

- u pacjentów przyjmujących SEM 0,5 mg razem z MET i INS z wyjściowym BMI w zakresie 30-35 kg/m²: - 3,6 kg (bezwzględna zmiana masy ciała względem wartości początkowej) vs - 1,0 kg w grupie PLA; z wyjściowym BMI≥35 kg/m²: -3,9 kg (SEM 0,5 mg) vs -2,3 kg (PLA),
- u pacjentów przyjmujących SEM 1 mg razem z MET i INS i wyjściowym BMI w zakresie 30-35 kg/m²: - 6,6 kg (bezwzględna zmiana masy ciała względem wartości początkowej) vs - 1,0 kg w grupie PLA; z wyjściowym BMI≥35 kg/m²: -7,5 kg (SEM 1 mg) vs -2,3 kg (PLA).

Ocena ogólnej satysfakcji z leczenia i jakości życia

W grupie SEM 0,5 mg i SEM 1 mg po 30 tyg. leczenia zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA. W przypadku jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

SUSTAIN-6

Leczenie semaglutydem w porównaniu z PLA zmniejszyło o 26% ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu:

- HR=0,74 [95%CI: 0,58; 0,95], p<0,001.

Zaobserwowano ponadto istotnie statystycznie większą redukcję wartości HbA1c i masy ciała względem uśrednionych wartości wyjściowych w grupach przyjmujących semaglutyd 0,5 mg i 1 mg w porównaniu do grupy placebo po 104 tyg. leczenia.

Metaanaliza sieciowa Kanters 2019

Stosowanie semaglutydu w dawkach 0,5 mg i 1 mg związane było ze statystycznie istotną większą redukcją HbA1c, stężenia glukozy na czczo i redukcją masy ciała niż stosowanie inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna - CANA, empagliflozyna - EMPA i dapagliflozyna - DAPA) u pacjentów z cukrzycą typu 2:

SEM vs SGLT-2

- HbA1c:
 - 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;
 - 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;
- stężenie glukozy na czczo:
 - 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;
 - 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;
- redukcja masy ciała:
 - 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;
 - 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.

Szansa wystąpienia HbA1c<7% była odpowiednio ponad 4,07, 2,53 i 2,70/5,52, 3,43, i 3,66 razy większa w grupie SEM 0,5mg/SEM 1 mg w porównaniu z grupą otrzymującą kanagliflozynę, empagliflozynę i dapagliflozynę.

Avgerinos 2019, Hussein 2020, Li 2018, Witkowski 2018, CADTH 2019, Zhu 2019

Wyniki analizy skuteczności pozostałych przeglądów są spójne z wynikami badania SUSTAIN 5 i również wskazują m.in. na skuteczność semaglutynu w redukcji poziomu HbA1c i masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2, należy jednak zauważyć, że dotyczą m.in. także tych samych badań, które zostały włączone do analizy klinicznej.

Bezpieczeństwo

SUSTAIN-5

Wyniki analizy bezpieczeństwa badania SUSTAIN-5 wskazują, iż średnio-ciężkie i łagodne zdarzenia niepożądane występowały znamienne statystycznie częściej (odpowiednio 1,75 i 1,71 razy) w grupie SEM 0,5 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS (SUSTAIN-5). Z kolei zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wymioty i biegunka występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SEM 1 mg w porównaniu z PLA stosowanych razem z MET i INS (odpowiednio 8,59, 4,17 i 4,83 razy częściej). Nudności występowały istotnie statystycznie częściej w obu grupach SEM 0,5 mg i 1 mg stosowanych razem z MET i INS w porównaniu z PLA stosowanym razem z MET i INS.

Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach w badaniu.

SUSTAIN-6

Wyniki badania SUSTAIN-6 odnośnie bezpieczeństwa stosowania semaglutynu w populacji z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wskazują, że stosowanie semaglutynu w porównaniu z placebo

podawanymi razem z 0 - 2 OAD ± insulina statystycznie istotnie zwiększyło ryzyko wystąpienia powikłań retinopatii, zdarzenie to wystąpiło odpowiednio u 3% i 1,8% pacjentów w grupie SEM i placebo.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w grupie leczonej semaglutydem w porównaniu z placebo przy ocenie ryzyka wystąpienia: zgonu z dowolnej przyczyny, zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, hospitalizacji niestabilnej dławicy piersiowej oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Kanters 2019

Nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa ze względu na raportowanie punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa dla SEM i inhibitorów SGLT2 w różnych okresach obserwacji.

Autorzy metaanalizy wskazują, że obie grupy leków różnią się profilem bezpieczeństwa, ze względu na rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych, co utrudnia wiarygodne porównanie w zakresie bezpieczeństwa leków z tych grup.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wiarygodności przedstawionej analizy jest fakt, że analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą. Nie wyodrębniano wyników dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym, tj. pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c ≥ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ m.in. następujące ograniczenia:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2, po nieskuteczności terapii metforminą ± pochodną sulfonilomocznika;
- w badaniu SUSTAIN-5 wyjściowy odsetek pacjentów z HbA1c ≥ 8%, wyniósł 37% w każdym ramieniu badania, u pozostałych pacjentów wartość ta wyniosła: HbA1c < 8%;
- w badaniu SUSTAIN-5 kryteria włączenia nie uwzględniają potwierdzonego bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w związku z tym nie wiadomo jaki odsetek pacjentów w badaniu odpowiada wnioskowanej populacji pod względem tego parametru;
- w badaniu SUSTAIN-5 wyjściowe BMI pacjentów obejmuje szerszą grupę niż populacja wnioskowana;
- na podstawie metaanalizy sieciowej Kanters 2019 niemożliwe było przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa semaglutylidu w porównaniu z inhibitorami SGLT-2.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (50 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej: płatnika oraz świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono następujące różniące koszty medyczne:

- produktu Ozempic;
- komparatorów tj. kanagliflozyny, empagliflozyny i dapagliflozyny;
- doustnych leków przeciwcukrzycowych tj. metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu);
- insuliny i igieł do insulinoterapii;
- nakłuwaczy i pasków do oznaczania glikemii;
- leczenia powikłań cukrzycowych.

Wyniki przedstawiono dla dwóch subpopulacji:

- dla chorych leczonych nieskutecznie ≥ 2 OADs;
- dla chorych leczonych nieskutecznie insuliną bazową w skojarzeniu z ≥ 1 OAD.



[Redacted text block]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ m.in. następujące aspekty modelu ekonomicznego:

- brak badań RCT bezpośrednio porównujących technologię ocenianą z komparatorami (inhibitorami SGLT 2);
- brak badań dla porównania z placebo (dostosowanie insulinoterapii) w zdefiniowanej populacji docelowej;
- w populacji chorych leczonych ≥ 2 OAD w zakresie porównania z inhibitorami SGLT-2 jako komparator w analizie podstawowej przyjęto kanagliflozynę, z uwagi na najlepsze numeryczne wyniki kliniczne pod kątem redukcji HbA1c z grupy inhibitorów SGLT-2. Pozostałe inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę i dapagliflozynę) uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości;
- nie uwzględniono semaglutynu występującego w dawce 0,25 mg;
- uwzględniono wąski zakres danych o bezpieczeństwie leczenia semaglutynem;

- przedstawiono model, którego budowa uniemożliwia pełną jego weryfikację (brak możliwości edytowania danych wejściowych/prześledzenia obliczeń);

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne dotyczące oszacowań cen progowych względem aktualnego progu opłacalności tj. 155 514 PLN/QALY.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem wykazania przewagi terapii semaglutydem nad refundowaną terapią alternatywną we wnioskowanej populacji, w randomizowanym badaniu klinicznym, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

W analizie uwzględniono:

- koszty substancji czynnych (semaglutynu, insuliny, metforminy, pochodnej sulfonilomocznika),
- koszty podania insuliny (koszty igieł),
- koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (koszty pasków i lancetów).

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentolat tj. pełnych 12-miesięcznych terapii na:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyn) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników wpływa brak możliwości precyzyjnego oszacowania odsetka pacjentów stosujących Ozempic (semaglutyn) w populacji docelowej. Dostępne dane dotyczące liczebności chorych ze współistniejącą cukrzycą i otyłością nie pozwalają na określenie przyszłej sprzedaży ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. Jednocześnie dane NFZ wskazują na to, że udziały w rynku ocenianej technologii nie uległy jeszcze stabilizacji.

Ze względu na fakt, iż wskazanie refundacyjne semaglutynu częściowo pokrywa populację już leczoną ocenianym lekiem (tj. chorzy z HbA1c $\geq 8\%$ i BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), w analizie pominięto tę populację zaznaczając, że jest już ona „zabezpieczana lekowo”. Należy jednak zauważyć, że wobec tego nie określono wydatków płatnika publicznego w całej populacji objętej refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 12 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2020);
- European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD 2019);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020);
- World Health Organization (WHO 2020);
- American Diabetes Association (ADA 2020);
- American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE 2020);
- Australian Diabetes Society (ADS 2020);
- American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD 2019)
- American College of Physicians (ACP 2017/2018);
- Diabetes Canada (DC 2018);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2017);
- International Diabetes Federation (IDF 2017).

Rekomendacje są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Podstawą poprawy stanu zdrowia jest postępowanie nefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina. Wszystkie rekomendacje wskazują, że wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące.

Większość z odnalezionych wytycznych odnosi się do możliwości zastosowania agonistów receptora GLP-1 przy otyłości pacjentów.

Według aktualnych polskich wytycznych PTD 2020, leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycy jest monoterapia metforminą, a w przypadku jej nieskuteczności zaleca się dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonylomocznika lub agonisty PPAR-γ. Po nieskuteczności leczenia dwoma lekami antyglukemizującymi, zalecana jest terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT2, agoniści receptora GLP-1,

pochodne sulfonilomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ). Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

Do wskaźnika BMI odniesiono się w dwóch rekomendacjach SIGN i NICE.

SIGN zaleca GLP-1 u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 30 kg/m² w połączeniu z doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy lub insuliną bazową (lub oba) jako terapia trzeciego lub czwartego rzutu, gdy nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii za pomocą tych leków. Natomiast NICE zaleca stosowanie agonisty receptora GLP-1 w przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do terapii trójlekowej innymi lekami, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z: BMI ≥ 35 kg/m² lub innymi problemami zdrowotnymi związanymi z otyłością lub BMI < 35 kg/m², oraz dla których terapia insulinowa miałaby istotne konsekwencje związane z pracą zawodową lub utrata masy ciała przyniosłaby korzyści innym znaczącym chorobom współistniejącym z otyłością.

Odnalezione wytyczne odnoszą się również do miejsca terapii agonistami receptora GLP-1 w przypadku współwystępującej choroby sercowo-naczyniowej lub ryzyka wystąpienia takich chorób.

Ponadto agoniści receptora GLP-1 w odnalezionych zaleceniach znajdują miejsce także na dalszych etapach leczenia w terapii dwu- (PTD, SIGN, AACE/ACE) i trójlekowej (PTD, AACE/ACE) oraz insulinoterapii prostej i złożonej (PTD, AACE/ACE 2020, ADS 2020, SIGN 2017). Terapię agonistą receptora GLP-1 należy także rozważyć jako alternatywę dla insuliny u osób, u których leczenie skojarzone doustnymi lekami zmniejszającymi stężenie glukozy było niewystarczające (SIGN 2017). Również wytyczne ADA 2021 wskazują, że zamiast insuliny preferowane jest zastosowanie agonisty GLP-1.

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

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne: G-BA 2019, SMC 2019, TLV 2018, ZIN 2018 oraz 2 rekomendacje pozytywne warunkowo: CADTH 2019 i PBAC 2019. Dodatkowo odnaleziono rekomendacje AWMSG 2018 i HAS 2019, które były pozytywne w częściach dotyczących stosowania SEM w wybranych terapiach skojarzonych, i negatywne dla SEM w monoterapii. Rekomendacja HAS 2019 była negatywna także dla skojarzenia SEM z insuliną.

W rekomendacjach pozytywnych głównie zwraca się uwagę na nie mniejszą skuteczność SEM w porównaniu z dulaglutydem. Wszystkie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczą wskazań zawężonych względem wskazania rejestracyjnego i obejmują stosowanie SEM w skojarzeniu dwu- lub trójlekowym. Spośród 5 rekomendacji odnoszących się do wcześniejszego stosowania insuliny, 4 były pozytywne (SMC 2019, AWMSG 2018, TLV 2018, ZIN 2018), a jedna negatywna (HAS 2019).

Większość rekomendacji nie odnosi się do stosowania u pacjentów z określonym BMI, z wyjątkiem HAS 2019 i ZIN 2018. Komitet HAS uznał, że produkt leczniczy Ozempic skojarzony z metforminą, z lub bez pochodnych sulfonilomocznika (SUL), może być traktowany jako dodatkowa alternatywa w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m². ZIN 2018 rekomenduje SEM dla chorych z BMI ≥ 30 kg/m² po nieskutecznym 3-miesięcznym leczeniu optymalnie dostosowaną dawką insuliny bazowej w skojarzeniu z metforminą, z lub bez SUL, w najwyższych tolerowanych dawkach. W rekomendacji ZIN 2018 wprowadzono dodatkowe ograniczenie BMI ≥ 35 kg/m² u pacjentów leczonych nieskutecznie najwyższymi tolerowanymi dawkami metforminy i SUL, jeżeli nie jest stosowana insulina.

Warunkowe rekomendacje odnosiły się do konieczności zrównania kosztów terapii z najtańszą dostępną alternatywą (w przypadku PBAC – dulaglutydem; CADTH – bd.), co wynikało z niewystarczającej dodanej wartości klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.802.2020.5.KK, PLR.4500.803.2020.5.KK, PLR.4500.807.2020.5.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu
2. Raport nr OT.4330.18.2020 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu