



Wniosek o objęcie refundacją
leku **Ozempic (semaglutyd)**

we wskazaniu:

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej
jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$,
z BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-
naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez:
białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka
spośród wymienionych poniżej:

- wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
- dyslipidemia,
- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu

Analiza weryfikacyjna

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ACP	American College of Physicians
ADA	American Diabetes Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CVD	choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular disease)
CZN	cena zbytu netto
DAP/DAPA	dapagliflozyna
DBP	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DPP-4	dipeptydylopeptydaza 4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMP/EMPA	empagliflozyna
ESC	European Society of Cardiology
ETD	estimated treatment difference
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. glucagon-like peptide-1)
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDF	International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MACE	ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (ang. major adverse cardiovascular event)
MD	różnica średnich (mean difference)
MET	metformina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	The National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NPH	insulina izofanowa (ang. neutral protamine Hagedorn)
OR	iloraz szans (odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RACGP	The Royal Australian College of General Practitioners
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SEM	semaglutyd
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. sodium-glucose co-transporter-2)
SIT	sitagliptyna
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

WIL	wildagliptyna
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WR	wysokość refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	10
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.1.2. Ocena badań	31
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
5. Ocena analizy ekonomicznej	38
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	38
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2. Wyniki analizy progowej	42
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	42
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	51
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	53

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	54
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	55
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	56
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	58
10.	Źródła	63

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

15.01.2026 r.

PLR.4500.2729.2025.5.EBI

PLR.4500.2730.2025.5.EBI

PLR.4500.2731.2025.4.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389901;
 - Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389918;
 - Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389956
- Wnioskowane wskazanie:

Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

 - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa: 252.0 Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1

Proponowana cena zbytu netto:

- Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389901: [REDACTED]
- Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389918: [REDACTED]
- Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389956: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna

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

Podmiot odpowiedzialny

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dania

Wnioskodawca

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 46

02-255 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389901;
- Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389918;
- Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389956

we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Ozempic (semaglutyd) jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.

Należy zwrócić uwagę, iż produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd) jest już aktualnie refundowany (dot. wszystkich trzech aktualnie wnioskowanych prezentacji leku) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

W związku z powyższym, aktualnie oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozumianym, jak wskazano powyżej) oraz: leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c 7,0-7,5% oraz z BMI 27-30 kg/m², które można opisać jako trzy rozłączne subpopulacje:

- subpopulacja 1: pacjenci stosujący dokładnie jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- subpopulacja 2: pacjenci stosujący co najmniej 2 leki hipoglikemizujące, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI 27-30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- subpopulacja 3: pacjenci stosujący co najmniej 2 leki hipoglikemizujące, z HbA1c 7,0-7,5%, BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka polegający na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Ozempic 0,25 mg						
Z RSS							
Bez RSS	Ozempic 0,5 mg						
Z RSS							
Bez RSS	Ozempic 1 mg						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CD – cena detaliczna; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

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

Cukrzyca typu 2 (cukrzyca insulinoniezależna) stanowi najczęściej występującą postać choroby, odpowiadającą za około 90% przypadków. Jest to jednostka chorobowa o charakterze przewlekłym, postępującym, której etiologia związana jest z insulinoopornością tkanek obwodowych oraz względnym niedoborem insuliny.

W klasyfikacji ICD-10 cukrzyca typu 2 klasyfikowana jest kodem E11.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologie alternatywne dla wnioskowanego wskazania:

- inhibitory SGLT-2: empagliflozynę i dapagliflozynę, pomijając kanagliflozynę, która również jest aktualnie refundowana w leczeniu cukrzycy typu 2;
- inhibitory DPP-4: wildagliptynę i sitagliptynę.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię: prof. Grzegorza Dzidy, Kierownika Kliniki Chorób wewnętrznych, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Grzegorz Dzida jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, iż „flozyny i inhibitory DPP-4 mają niższą skuteczność redukcji poziomu HbA1c oraz redukcji masy ciała niż semaglutyd. Ponadto inhibitory DPP-4 nie wykazują wyraźnych dowodów na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego”. Do poprawy sytuacji pacjentów w omawianym wskazaniu mogłoby się przyczynić „dostosowanie wskazań refundacyjnych do wytycznych terapeutycznych (m.in. wytyczne PTD 2026) i wcześniejsze udostępnianie pacjentom terapii semaglutylem (z uwagi na potwierdzone korzyści sercowo-naczyniowe, nerkowe oraz redukcję masy ciała przy jednoczesnej redukcji HbA1c)”.

Ponadto, prof. Grzegorz Dzida wskazał, że „rozszerzenie wskazań jest pożądane ze względu na większą skuteczność semaglutylu w redukcji masy ciała i poziomu HbA1c u pacjenta niż w przypadku flozyn i inhibitorów DPP-4 oraz udowodnione korzyści kardiometaboliczne i redukcję hsCRP. Wcześniejsze włączenie terapii semaglutylem u pacjentów przyniesie korzyści kliniczne i ekonomiczne w perspektywie długoterminowej dzięki uniknięciu m.in. zdarzeń sercowo-naczyniowych. Biorąc pod uwagę wytyczne (PTD 2026, ADA 2026) należy na równi udostępnić semaglutyd i flozyny”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją spełniające kryteria włączenia do analizy: SUSTAIN-2 bezpośrednio porównujące semaglutyd (SEM) względem sitagliptyny (SIT) u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2. Ponadto, do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD): Inzucchi 2024, Tan 2024 i Tan 2025.

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z pozostałymi komparatorami. W związku z tym, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Büchera dla semaglutylu względem empagliflozyny i dapagliflozyny, z wykorzystaniem wspólnego komparatora: placebo. Do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano badania: dla SEM: SUSTAIN-6, dla dapagliflozyny (DAP): DECLARE-TIMI 58 oraz dla empagliflozyny (EMP): EMPA-REG OUTCOME. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego SEM względem wildagliptyny (WIL). Jako uzasadnienie wskazał zbliżoną skuteczność i podobny profil bezpieczeństwa inhibitorem DPP-4, tj. SIT i WIL.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest włączenie do analizy klinicznej badań, w których kryteria kwalifikacji obejmowały szerszą populację niż wnioskowana. Należy zwrócić uwagę, iż ostatecznie do badań SUSTAIN-2 (bezpośrednio porównującego SEM z SIT) oraz SUSTAIN-6 (wykorzystanego do przeprowadzenia porównań pośrednich SEM z DAPA i EMPA) włączono pacjentów ze średnim poziomem HbA1c i BMI wyższymi niż we wnioskowanej populacji – np. w badaniu SUSTAIN-6: BMI ok. 32,8 kg/m² oraz HbA1c ok. 8,7%, brak zawężenia odnośnie wcześniejszego leczenia. Agencja nie podważa przy tym zasadności uwzględnienia badań o szerszych kryteriach włączenia w zaistniałych okolicznościach braku przeprowadzonych wyłącznie w populacji wnioskowanej. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, że Wnioskodawca zdecydował się ubiegać o objęcie refundacją w dodatkowej, ściśle określonej subpopulacji pacjentów – należy oczekiwać, aby przedstawione w analizie klinicznej dane w możliwie największym stopniu odzwierciedlały tę populację.

W ramach pisma ws. niespełnienia minimalnych wymagań, wnioskodawca został poproszony o dodatkowe dane umożliwiające identyfikację odsetka pacjentów spełniających kryteria wnioskowanej populacji, względem całości populacji badania rejestracyjnego, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c 7,0-7,5%, BMI 27-30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uzupełnione przez Wnioskodawcę dane wskazują, że wyodrębniona subpopulacja wnioskowana – wykraczająca poza dotychczasowe wskazanie refundacyjne – stanowi tylko ok. [] wszystkich pacjentów z badania SUSTAIN-6. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach AKL wnioskodawca nie przedstawił osobnych wyników dla tej grupy pacjentów.

SEM vs SIT (porównanie bezpośrednie)

Wyniki bezpośredniego badania SUSTAIN-2 wykazały, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których glikemia pozostaje niedostatecznie kontrolowana pomimo stosowania 1–2 leków hipoglikemizujących, semaglutyd (SEM) w dawce 1,0 mg raz w tygodniu umożliwiał uzyskanie dodatkowej redukcji HbA1c o około 1,06% w porównaniu z sitagliptyną (SIT 100 mg/dobę), natomiast dla dawki 0,5 mg różnica wyniosła –0,8%; w obu przypadkach różnice osiągnęły próg istotności statystycznej oraz klinicznej. Ponadto prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowej wartości HbA1c <7% było istotnie wyższe w grupie SEM – dla dawki 1,0 mg RR (risk ratio) = 2,16 [1,88; 2,48], a dla dawki 0,5 mg RR (risk ratio) = 1,90 [1,64; 2,19] – co oznacza około dwukrotnie większą szansę uzyskania

kontroli glikemii w porównaniu z inhibitorem DPP-4. Wykazano, że zastosowanie SEM, zarówno w dawce 1,0 mg, jak i 0,5 mg, prowadziło do istotnie statystycznie większej redukcji masy ciała, BMI oraz obwodu talii w porównaniu z terapią SIT.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM a SIT w zakresie fizycznego komponentu jakości życia (SF-36 PCS) ani jego poszczególnych domen. Istotną statystycznie poprawę (poniżej progu istotności klinicznej) zaobserwowano natomiast w obszarze psychicznym (SF-36 MCS): o -1,72 punktu dla dawki SEM 0,5 mg oraz o -1,64 punktu dla dawki 1,0 mg w porównaniu z SIT. W analizie domen szczegółowych dla dawki 1,0 mg wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie domen „Ograniczenia roli – problemy emocjonalne” (+1,43 pkt) oraz „Witalność” (+1,31 pkt). Dla dawki 0,5 mg stwierdzono z kolei poprawę w domenach „Witalność” (+1,52 pkt) oraz „Zdrowie psychiczne” (+2,03 pkt).

SEM vs DAP, EMP (porównanie pośrednie)

Semaglutyd w porównaniu pośrednim z inhibitorami SGLT-2 (empagliflozyną i dapagliflozyną), przeprowadzonym metodą Buchera na podstawie badań SUSTAIN-6, EMPA-REG OUTCOME oraz DECLARE-TIMI 58, wykazał wyższą skuteczność w zakresie kontroli glikemii, umożliwiając uzyskanie dodatkowej, statystycznie istotnej redukcji HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

SEM wykazywał również korzystny wpływ na redukcję masy ciała w porównaniu z inhibitorami SGLT-2, zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie porównawczej, przy zachowaniu istotności statystycznej dla części ocenianych porównań.

W zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy, wyniki porównania pośredniego wskazują na co najmniej porównywalną skuteczność SEM względem inhibitorów SGLT-2 w redukcji ryzyka głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), bez wykazania przewagi komparatorów.

Skuteczność praktyczna SEM

Skuteczność semaglutylu (SEM) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano na podstawie badań obserwacyjnych obejmujących pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym również osoby z towarzyszącą miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD). W pracy Tan 2024 wykazano, że stosowanie SEM prowadziło do dodatkowego, istotnego klinicznie obniżenia wartości HbA1c o 0,6% względem inhibitorów DPP-4, a także do zwiększenia odsetka pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% (59% vs 39%). Szansa uzyskania kontroli glikemii była przy tym około dwukrotnie wyższa w grupie leczonej SEM. Z kolei wyniki badania Tan 2025 wskazują, że w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 terapia SEM wiązała się z redukcją ryzyka wystąpienia MACE o 16–18%, zawału serca o 15% oraz udaru niedokrwinnego o 20%. W odniesieniu do inhibitorów DPP-4 odnotowano jeszcze większe różnice — zmniejszenie ryzyka MACE o 31–42% (w zależności od przyjętej definicji), zawału serca o 27–36% oraz udaru niedokrwinnego o 37–46%.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa semaglutylu (SEM) wskazuje, że w porównaniach zarówno z inhibitorami SGLT-2, jak i inhibitorami DPP-4, lek ten charakteryzuje się ogólnie zbliżonym poziomem bezpieczeństwa do stosowanych komparatorów. W większości przeprowadzonych analiz różnice pomiędzy grupami nie osiągały istotności statystycznej, co sugeruje brak wyraźnej przewagi bądź zwiększonego ryzyka w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Wśród zdarzeń szczegółowych istotnie wyższe ryzyko w grupach stosujących SEM w porównaniu z SIT odnotowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia (SEM 0,5 mg: NNH=19, SEM 1,0 mg: NHH=15), a także zdarzeń żołądkowo-jelitowych: ogółem (SEM 0,5 mg: NNH=5, SEM 1,0 mg: NHH=6), nudności (SEM 0,5 mg: NNH=9, SEM 1,0 mg: NHH=9), biegunka (SEM 0,5 mg: NNH=16, SEM 1,0 mg: NHH=17), wymioty (SEM 0,5 mg: NNH=18, SEM 1,0 mg: NHH=13). Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie hipoglikemii, zdarzeń związanych z trzustką lub przewodem żółciowym, ani częstości nowotworów.

W analizach pośrednich, obejmujących porównanie z empagliflozyną oraz dapagliflozyną, nie zaobserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia poważnej lub objawowej hipoglikemii. Jednocześnie odnotowano pojedynczy sygnał wskazujący na zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek dla dawki 0,5 mg semaglutylu w zestawieniu z dapagliflozyną. W pozostałych ocenianych obszarach, w tym dotyczących występowania nowotworów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi terapiami.

Dane pochodzące z bezpośredniego badania SUSTAIN-2, w którym semaglutyd porównywano z sitagliptyną, również potwierdzają niski odsetek zdarzeń niepożądanych, takich jak nowotwory, kamica żółciowa czy ostre

zapalenie trzustki. Uzyskane oszacowania ryzyka cechowały się szerokimi przedziałami ufności obejmującymi wartość neutralną, co dodatkowo wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Analiza ekonomiczna

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w dożywotnim (50-letnim) horyzoncie czasowym. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie semaglutylu (SEM) w porównaniu z technologiami alternatywnymi (wildagliptyna, sitagliptyna, empagliflozyna, dapagliflozyna) jest w każdym przypadku droższe i skuteczniejsze. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania SEM pozostaje jednak niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł).

W zależności od porównania, oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS wynosił od 47,3 tys. zł/QALY do 107,4 tys. zł/QALY (z RSS: [REDAKTOWANO]). Z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS, ICUR wynosił od 58,0 tys. zł/QALY do 118,2 tys. zł/QALY (z RSS: [REDAKTOWANO]).

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę wyników randomizowanego badania SUSTAIN-2 wskazującego na wyższość ocenianej interwencji nad sitagliptyną, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej należy wymienić:

- nieuwzględnienie w modelu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem semaglutylu, w szczególności działań ze strony przewodu pokarmowego, które – zgodnie z ChPL Ozempic – występują u niemal 20% pacjentów i należą do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia;
- przyjęcie w modelu założenia o przerywaniu dotychczasowej terapii w przypadku braku oczekiwanych efektów, co jest niezgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W polskiej praktyce klinicznej rekomenduje się dodatkowe włączenie do terapii kolejnych leków z innej grupy, które nie były jeszcze u tego pacjenta stosowane;
- konstrukcję modelu PRIME T2DM, która nie pozwalała na prześledzenie metodologii i poprawności przeprowadzonych przez wnioskodawcę obliczeń;
- brak danych klinicznych reprezentacyjnych dla populacji docelowej, wykraczającej poza aktualne wskazanie refundacyjne dla leku Ozempic.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy, obejmujący lata 2027-2028.

Populację docelową dla SEM stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m², oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

Wnioskodawca w ramach scenariusza nowego założył podział populacji na grupę pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM oraz grupę pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] W przypadku części populacji docelowej, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM wnioskodawca przyjął upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci stosują MET oraz dodatkowo leki z grup: SU, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2.

Wnioskodawca w ramach wyników analizy podstawowej uwzględnił SEM dostępny bezpłatnie dla pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. (w ramach kategorii D2). Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.2.-3.4. oraz aneksie A.1. AWB wnioskodawcy. W związku z tym jako wyniki analizy podstawowej Agencja przyjęła wariant G1 analizy wrażliwości wnioskodawcy nieuwzględniający bezpłatnego SEM dla pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. (w ramach kategorii D2).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej – prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego (NFZ) wyniosą [REDAKTOWANO] w I roku i [REDAKTOWANO] w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz 82,2 mln zł w I roku i 190,2 mln zł w II roku w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Łączne wydatki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wyniosą natomiast [] w I roku i [] w II roku w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz o odpowiednio 138,0 mln zł i 319,5 mln zł w I i II roku w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Analiza wpływu na budżet została zweryfikowana pod kątem zasadności założeń oraz poprawności modelu, jednak opiera się głównie na danych z badań klinicznych, które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki leczenia w Polsce. Istotnym ograniczeniem jest wykorzystanie nieaktualnych danych (Witek 2012 i ARETAEUS2) do oszacowania odsetka pacjentów spełniających kryteria $HbA1c \geq 7,0\%$ i $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, co zwiększa niepewność dotyczącą wielkości populacji docelowej. Dodatkowo oszacowanie liczby pacjentów spełniających jednocześnie wszystkie kryteria kwalifikacji może być obarczone znaczną niepewnością z uwagi na ograniczoną dostępność szczegółowych danych epidemiologicznych i klinicznych w warunkach Polskich. Założenie stałego odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 może prowadzić do niedoszacowania wpływu refundacji na wydatki NFZ w kolejnych latach. Wątpliwości budzi także sposób definiowania bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ wnioskodawca uwzględnił jedynie wybrane powikłania, pomijając inne kryteria wskazane w ocenianym wskazaniu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 warunkowych / z ograniczeniami oraz 1 rekomendację (niemiecka), w której wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści leku semaglutyd w zestawieniu z terapiami porównawczymi.

W odnalezionych rekomendacjach populacje były szersze niż populacja aktualnie wnioskowana, obejmowały:

- ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2,
- populację osób dorosłych z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń,
- pacjentów, u których terapia jednym innym lekiem obniżającym poziom glukozy (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (Ozempic w ramach terapii 2-lekowej);
- pacjentów, u których terapia co najmniej 2 innymi lekami (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (Ozempic w ramach terapii 2-lekowej).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Ozempic (semaglutyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389901; - Ozempic (semaglutyd), Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389918; - Ozempic (semaglutyd), Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml + 4 igły NovoFine Plus, GTIN: 05909991389956
Kod ATC	A10BJ06 – leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1)
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd 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, czynności układu sercowo-naczyniowego oraz czynności nerek. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu. Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe. Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. Mechanizm działania semaglutylu jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Pośrednie efekty są wykazane poprzez korzystny wpływ semaglutylu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie stanu zapalnego obserwowane w badaniach klinicznych, jednak prawdopodobne jest również działanie bezpośrednie. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki. Dane kliniczne wykazały, że semaglutyd zmniejszał albuminurię u pacjentów z chorobami nerek.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym*	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 lutego 2018 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Ozempic, Wniosek refundacyjny

* Lek Ozempic jest aktualnie refundowany w Polsce Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

W związku z powyższym, aktualnie oceniane wskazanie dotyczy rozszerzenia dotychczasowego wskazania refundacyjnego i obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozumianym, jak wskazano powyżej) oraz: leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c 7,0-7,5% oraz z BMI 27-30 kg/m^2 .

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://ptdiab.pl/>;
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), www.easd.org;
- European Society of Cardiology (ESC), <https://www.escardio.org>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w 27.04.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2022-2026. Odnaleziono 10 wytycznych klinicznych: polskie (PTD 2025), międzynarodowe (IDF 2025, ISPAD 2024), europejskie (ESC 2023), amerykańskie (ADA 2026, SG 2024, ADA EASD 2022), australijskie (RACGP 2025, NHMRC 2024), kanadyjskie (CDA 2024) oraz brytyjskie (NICE 2026).

U wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów – glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej (PTD 2025). W wytycznych rekomendowanym docelowym poziomem HbA1c jest wynik 7,0% lub niższy. U pacjentów z cukrzycą typu 2, otyłością i objawową niewydolnością serca plan leczenia, w zależności od zachowanej / niezachowanej frakcji wyrzutowej, powinien obejmować podawanie GLP-1 RA / glukozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP) oraz GLP-1 RA (ADA 2026). Wytyczne IDF 2025 również wskazują, że u pacjentów otyłych należy dodać do terapii metforminą GLP-1 RA. W wytycznych ACP 2024 odniesiono się ogólnie do pacjentów z cukrzycą typu 2 (i zwiększonym ryzykiem udaru), dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia – u tych pacjentów priorytetowo powinni być włączani agonści GLP-1, natomiast wytyczne europejskie (ESC 2023) rekomendują, by u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą nadwagą lub otyłością rozważyć terapie obniżające stężenie glukozy, które mają wpływ na redukcję masy ciała, np. agonistów receptora GLP-1. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do zakresów BMI.

W leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych (ADA 2025) oraz u pacjentów z powikłaniami sercowo-nerkowymi lub z ryzykiem ich występowania (IDF 2025) rekomendowane jest stosowanie agonistów receptora GLP-1 i/lub inhibitora SGLT2 lub metforminy. U osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1 (ADA 2025). W przypadku niewystarczającej kontroli glikemii już leczonej cukrzycy typu 2 zaleca się dodanie do metforminy / terapii skojarzonej inhibitora SGLT2, a u osób otyłych: GLP-1 RA (IDF 2025, RACGP 2025).

We wszystkich z odnalezionych wytycznych wskazywano ogólnie na możliwość stosowania agonistów receptora GLP-1, bez wskazywania preferowanych konkretnych substancji czynnych. Jedynie w wytycznych ACP 2024 i NICE 2026 wymieniono substancje należące do agonistów GLP-1: dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd i semaglutyd, bez wskazania substancji preferowanej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2025 (Polska)	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą <u>Postępowanie farmakologiczne w leczeniu cukrzycy typu 2:</u> - jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT2 (flozyny) lub agonistów receptora GLP-1, lub metforminę. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcyny leków [A]. - terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii ($HbA_{1c} \geq 8,5\%$) [A]. - jeżeli leczenie rozpoczęto od monoterapii, która stała się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA_{1c}, należy dodać drugi lek przeciwhiperglikemiczny. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–4 miesiące [A]. - u pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową [A]. - u pacjentów z niewydolnością serca należy preferować flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1 [A]. - u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka albo przewlekłą chorobą nerek należy rozważać zastosowanie obu grup leków (flozyn lub agonistów receptora GLP-1). Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami, i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [A]. - u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celów – glikemicznego, masy ciała oraz innych celów terapii wieloczynnikowej [B]. - postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z tą chorobą [B]. Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami NA KAŻDYM ETAPIE LECZENIA NALEŻY DĄŻYĆ DO OSIĄGNIĘCIA INDYWIDUALNIE ZDEFINIOWANEGO CELU GLIKEMICZNEGO ORAZ MASY CIAŁA Edukacja i postępowanie behawioralne Siła rekomendacji: Poziom A – jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie.; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Poziom B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.
ADA 2026 (USA)	<u>Terapia farmakologiczna dla dorosłych z cukrzycą typu 2</u> • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonych wysokim ryzykiem jej wystąpienia, plan leczenia powinien uwzględniać zastosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych – takich jak agoniści receptora GLP-1 i/lub inhibitory SGLT2. Leki te należy stosować zarówno w celu kontroli glikemii, jak i całościowej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [A]; • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i współistniejącą niewydolnością serca – zarówno z obniżoną, jak i z zachowaną frakcją wyrzutową – zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu kontroli glikemii oraz prewencji hospitalizacji z powodu niewydolności serca, niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [A]; • u dorosłych z cukrzycą typu 2, otyłością i objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) plan leczenia powinien obejmować podawanie podwójnego glukozależnego polipeptydu insulinotropowego (GIP) oraz GLP-1 RA, co wykazuje korzystny wpływ zarówno na kontrolę glikemii, jak i zmniejszenie objawów związanych z niewydolnością serca (niezależnie od poziomu HbA1c) [A]; • u dorosłych z cukrzycą typu 2, otyłością i objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) plan leczenia powinien obejmować podawanie GLP-1 RA, który wykazuje korzystny wpływ zarówno na kontrolę glikemii [A], jak i zmniejszenie objawów związanych z niewydolnością serca (niezależnie od poziomu HbA1c) [B]; • u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek, potwierdzoną na podstawie szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie 20–60 ml/min/1,73 m² i/lub obecności albuminurii, zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1, których skuteczność w tej populacji została potwierdzona. Leki te powinny być wykorzystywane zarówno w celu kontroli glikemii (niezależnie od wartości HbA1c), jak i w celu spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [A]. <u>Siła rekomendacji:</u> Poziom A – jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine Uniwersytetu w Oksfordzie.; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonej, jednoośrodkowej lub wieloośrodkowej próby klinicznej, dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. Poziom B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych; Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control). <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
IDF 2025 (międzynarodowe)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2</u> <u>Rozpoczęcie terapii:</u> • brak powikłań sercowo-nerkowych lub ich niskie ryzyko: ✓ opieka optymalna: modyfikacja stylu życia, metformina, terapia skojarzona jako opcja leczenia (u pacjentów otyłych rozważenie zastosowanie metforminy z GLP-1 RA); ✓ opieka podstawowa: modyfikacja stylu życia, metformina (u pacjentów otyłych rozważenie zastosowanie metforminy z inhibitorem SGLT2); • obecność powikłań sercowo-nerkowych lub ryzyko ich wystąpienia: ✓ opieka optymalna: modyfikacja stylu życia, metformina i inhibitor SGLT2 lub GLP-1 RA (u pacjentów z niewydolnością serca preferowany jest inhibitor SGLT2); ✓ opieka podstawowa: modyfikacja stylu życia, metformina i inhibitor SGLT-2. <u>Pacjenci z niewystarczającą kontrolą glikemii już leczonej cukrzycy typu 2:</u> • brak powikłań sercowo-nerkowych lub ich niskie ryzyko: ✓ opieka optymalna: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodać inhibitor SGLT2; - o jeżeli pacjent jest otyły dodać GLP-1 RA; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodać inhibitor SGLT2 lub GLP-1 RA (jeżeli były już wcześniej stosowane wybrać inny lek hipoglikemizujący); ✓ opieka podstawowa: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodanie inhibitora SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodanie inhibitor SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego; • obecność powikłań sercowo-nerkowych lub ryzyko ich wystąpienia: ✓ opieka optymalna: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1 RA; - o jeżeli pacjent jest otyły dodanie GLP-1 RA; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodanie inhibitora SGLT2 lub GLP-1 RA (jeżeli były już wcześniej stosowane wybranie innego leku hipoglikemizującego); ✓ opieka podstawowa: - o intensyfikacja modyfikacji stylu życia; - o jeżeli pacjent przyjmuje tylko metforminę dodanie inhibitora SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego; - o jeżeli pacjent był wcześniej na terapii skojarzonej dodanie inhibitor SGLT2 lub innego dostępnego leku hipoglikemizującego. W wytycznych wskazują, że inhibitory SGLT2 to empagliflozyna, a alternatywnie: kanagliflozyna, dapagliflozyna. <u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> wsparcie Sanofi i Servier. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.
RACGP 2025 (Australia)	<u>Leczenie cukrzycy typu 2</u> Cel terapeutyczny dla pacjentów z cukrzycą typu 2, odnośnie poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, to generalnie wynik równy lub niższy 7%. • rekomendują dodanie inhibitora SGLT2 do innego leku hipoglikemizującego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz chorobą nerek. W przypadku braku możliwości rozpoczęcia leczenia inhibitorem SGLT2 w tej populacji w związku z nietolerancją lub przeciwwskazaniami, rekomenduje się dodanie GLP-1; • rekomendują dodanie inhibitora SGLT2 do innego leku hipoglikemizującego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą chorobą nerek; • rekomendują stosowanie inhibitora SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną cukrzycą w celu zmniejszenia jej progresji oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z eGFR$\geq$20 mL/min/1,73 m² [A]; Dla pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną cukrzycą; • w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą niewydolnością nerek indukowaną cukrzycą należy rozważyć stosowanie inhibitora SGLT2 (jeśli eGFR$\geq$20 mL/min/1,73 m²), agonistę GLP-1 lub niesteroidowego antagonistę receptora mineralokortykoidowego (jeśli eGFR$\geq$25 mL/min/1,73 m²) [A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Algorytm postępowania w cukrzycy typu 2-go wskazuje, że w monoterapii stosuje się metforminę (najczęstszy wybór), sulfonilomocznik (alternatywa dla metforminy), rzadziej insulinę oraz: akarbozę, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT2, inhibitor GLP-1RA oraz tiazolidynodion. <u>Siła rekomendacji</u>: A – najlepsze dowody były z Poziomu 1, tj.: 1A – przeglądy systematyczne lub metaanalizy wysokiej jakości badań RCT lub odpowiednio zaprojektowane RCT o wystarczającej sile, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy; 1B – badania kliniczne bez randomizacji lub badania kohortowe z niepodważalnymi wynikami. <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji. <u>Konflikt interesów</u>: przedstawiono konflikty interesów autorów.
ACP 2024 (USA)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2</u> Rekomendacja zawiera dowody na skuteczność i potencjalne szkody nowych terapii farmakologicznych w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, chorób sercowo-naczyniowych oraz postępu przewlekłej choroby nerek u dorosłych z cukrzycą typu 2. • ACP zaleca dodanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, w tym dulaglutyd, eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd i semaglutyd) do metforminy i modyfikację stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). ✓ Stosowanie inhibitora SGLT-2 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, postępu przewlekłej choroby nerek oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. ✓ Stosowanie agonistów GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z wszystkich przyczyn, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu. • Wytyczne ACP odradzają dodawanie inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii w celu zmniejszenia zachorowalności i zgonu z wszystkich przyczyn (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). • Metformina (o ile nie jest przeciwwskazana) i modyfikacje stylu życia są pierwszymi krokami w leczeniu cukrzycy typu 2. Przy wyborze dodatkowej terapii klinicyści powinni uwzględnić dowody dotyczące korzyści i potencjalnych szkód, obciążenie pacjenta, koszt leków oraz indywidualne preferencje pacjenta, docelową kontrolę glikemii, współistniejące choroby i ryzyko hipoglikemii. • Zaleca się priorytetowo dodawanie inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Agoniści GLP-1 powinni być priorytetowo włączani u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem udaru lub dla których utrata masy ciała jest ważnym celem leczenia. • Specjaliści kliniczni dążą do osiągnięcia poziomu HbA1c w przedziale od 7% do 8% u większości dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszenia intensywności leczenia farmakologicznego u dorosłych z poziomem HbA1c poniżej 6,5%. Indywidualny cel glikemii powinien opierać się na ryzyku hipoglikemii, oczekiwanej długości życia, czasie trwania cukrzycy, istniejących powikłaniach naczyniowych, głównych chorobach współistniejących, preferencjach pacjenta oraz dostępności zasobów, zdolności do odpowiedniego monitorowania hipoglikemii i innych potencjalnych zagrożeniach. • Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi może nie być konieczne u pacjentów przyjmujących metforminę w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 lub agonistą GLP-1. • W przypadku, gdy dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 powoduje odpowiednią kontrolę glikemii, lekarze powinni zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pochodnymi sulfonilomocznika lub insulinami długo działającymi ze względu na zwiększone ryzyko ciężkiej hipoglikemii. • Pochodne sulfonilomocznika oraz insuliny długo działające są mniej skuteczne niż inhibitory SGLT-2 i agoniści GLP-1 w zmniejszaniu śmiertelności i zachorowalności z jakiegokolwiek przyczyny, mogą jednak mieć ograniczoną wartość w kontrolowaniu glikemii. • Korzyści i szkody wynikające z dodatkowego leczenia farmakologicznego poza początkowym leczeniem dodatkowym są nieznane (na przykład pacjent, który otrzymuje metforminę i inhibitor SGLT-2, ale w przyszłości otrzymuje dodatkowo agonistę GLP-1). Ponadto brakuje dowodów klinicznych dotyczących śmiertelności pacjentów, zachorowalności i hospitalizacji oraz dowodów ekonomicznych na stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako początkowego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2. • Plany opieki opartej na współpracy powinny uwzględniać zintegrowane działania mające na celu poprawę diety i kontrolę masy ciała, zdrowy sen, aktywność fizyczną, zarządzanie stresem oraz leczenie chorób współistniejących i jednocześnie przyjmowanych leków. • Leczenie cukrzycy typu 2 powinno opierać się na współpracy i wyznaczaniu celów przez wszystkich członków zespołu, w tym farmaceutów klinicznych, aby ograniczyć ryzyko polipragmatyzacji i związanych z nią szkód. • Obecnie nie ma generycznych inhibitorów SGLT-2 ani agonistów GLP-1, ale takie formułacje mogą stać się dostępne. • Lekarze powinni przepisywać leki generyczne, gdy są dostępne, zamiast droższych leków oryginalnych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Lekarze i pacjenci powinni omówić koszt dodatkowego inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1 przy wyborze leku z którejkolwiek z tych klas. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Wysoki – pewność, że prawdziwy efekt jest bliski szacunkowi efektu (interwencja „powoduje” efekt); Umiarkowany – pewna estymacja efektu, prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje znaczna możliwość, że jest on zasadniczo różny (interwencja „prawdopodobnie powoduje” efekt); Niski – pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona, prawdziwy efekt może być zasadniczo różny od oszacowania efektu (interwencja „może skutkować” efektem). ACP rekomenduje (silne) – pewność, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, dotyczy większości pacjentów i większości okoliczności; ACP sugeruje (warunkowe) – korzyści prawdopodobnie przewyższają ryzyko i obciążenia lub odwrotnie, lecz istnieje znaczna niepewność, dotyczy wielu pacjentów, ale może różnić się w zależności od okoliczności, wartości i preferencji pacjenta. Konflikt interesów: CGC opracowało wytyczne kliniczne zgodnie z metodami opracowywania wytycznych ACP i swoją polityką dotyczącą ujawniania interesów i zarządzania konfliktami interesów. Wszystkie ujawnienia interesów finansowych i intelektualnych zostały ogłoszone, a potencjalne konflikty zostały omówione i zarządzane zgodnie z polityką CGC. Ujawnianie interesów i zarządzanie wszelkimi konfliktami można znaleźć na stronie internetowej ACP.
CDA 2024 (Kanada)	<u>Wytyczne dotyczące farmakologicznej kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2</u> Rekomendacje dotyczące intensyfikacji lub modyfikacji leczenia: • u pacjentów bez współistniejących schorzeń sercowo-naczyniowych lub nerkowych, w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia, wybór leku powinien być oparty na indywidualnych celach terapeutycznych, preferencjach pacjenta i jego chorobach współistniejących. Priorytety kliniczne mogą obejmować utratę masy ciała, unikanie hipoglikemii, pożądany stopień obniżenia poziomu glukozy, koszty, profil bezpieczeństwa, możliwość zajęcia w ciężę i choroby współistniejące [D; konsensus]; • w niektórych podgrupach pacjentów, niezależnie od poziomu hemoglobiny glikowanej, pierwszeństwo wyboru powinny mieć leki, których stosowanie wiąże się z korzyściami kardionerkowymi: ✓ w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zalecane są inhibitory GLP1-RA i/lub inhibitor SGLT2 o udowodnionych korzyściach [A, poziom 1A dla dulaglutynu, liraglutynu lub semaglutynu podawanego podskórnie i empagliflozyny oraz B; poziom 2 dla kanagliflozyny]; ✓ w przypadku pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionych korzyściach [A; poziom 1A dla dapagliflozyny lub empagliflozyny]; ✓ w przypadku osób z przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 o udowodnionych korzyściach [A; poziom 1A dla kanagliflozyny, dapagliflozyny lub empagliflozyny]. <u>Siła rekomendacji:</u> 1A – metaanalizy lub przeglądy systematyczne wysokiej jakości randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) albo duże, dobrze zaprojektowane RCT. 1B – dobrze zaprojektowane RCT, które nie spełniają wszystkich kryteriów jakości 1A. 2 – badania kliniczne o niższej jakości metodologicznej (np. mniejsze RCT, badania bez zaślepienia). 3 – badania obserwacyjne, w tym kohortowe i retrospektywne. 4 – opinie ekspertów, dane z obserwacji klinicznych lub przesłanki biologiczne, w sytuacjach braku danych wysokiej jakości. A – silne zalecenie poparte dowodami najwyższej jakości (najczęściej Poziom 1). B – umiarkowana siła zalecenia, oparta na dowodach średniej jakości (Poziom 2 lub wyżej). <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.
NHMRC 2024 (Australia)	<u>Wytyczne dotyczące cukrzycy</u> • Wytyczne wskazują, że zalecane jest stosowanie metforminy jako terapii pierwszego rzutu w monoterapii u dorosłych z cukrzycą typu 2. [warunkowe zalecenie pozytywne (żółte)] • Zalecane jest dodanie inhibitora SGLT-2 do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają również choroby sercowo-naczyniowe, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub chorobę nerek. [rekomendacja pozytywna (zielona)] • Zalecane jest dodanie agonisty receptora GLP-1 do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają choroby sercowo-naczyniowe, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek, i nie mogą otrzymać inhibitora SGLT-2 z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań. Stosowanie inhibitorów SGLT-2 prowadzi bowiem do istotnego zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz schyłkowej niewydolności nerek, natomiast stosowanie agonistów GLP-1 wiąże się z istotnym zmniejszeniem liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu. [rekomendacja pozytywna (zielona)] • Proponuje się dodanie inhibitora DPP-4 do innych leków obniżających poziom glukozy u dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy mają choroby sercowo-naczyniowe, wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroby nerek, a nie mogą otrzymać inhibitora SGLT-2 ani agonisty receptora GLP-1 z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań. [warunkowe zalecenie pozytywne (żółte)]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie mają chorób sercowo-naczyniowych, wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ani choroby nerek, a którzy nie są w stanie osiągnąć optymalnego poziomu glukozy we krwi, proponuje się dodanie inhibitora SGLT-2, agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora DPP-4 do metforminy. [warunkowe zalecenie pozytywne (żółte)] • Sulfonilomocznik nie powinien być lekiem pierwszego wyboru do dodania do metforminy w terapii skojarzonej u dorosłych z cukrzycą typu 2, ponieważ może zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii. [warunkowe zalecenie negatywne (pomarańczowe)] <u>Rodzaje Rekomendacji:</u> Rekomendacja pozytywna (Zielona) – silne zalecenie wydawane, gdy istnieją wysokiej jakości dowody wykazujące, że ogólne korzyści z interwencji są wyraźnie większe niż wady. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy ludzie z cukrzycą będą chcieli skorzystać z zalecanej interwencji. Rekomendacja negatywna (Czerwona) – silne zalecenie przeciwko interwencji jest wydawane, gdy istnieją wysokiej jakości dowody wykazujące, że ogólne wady interwencji wyraźnie przewyższają korzyści. Silne zalecenie jest również stosowane, gdy analiza dowodów wykazuje, że interwencja nie jest bezpieczna. Warunkowe zalecenie pozytywne (Żółta) – zalecenie warunkowe jest wydawane, gdy uważa się, że korzyści płynące z interwencji przewyższają jej wady lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć istotnej korzyści płynącej z interwencji, przy jednoczesnej ocenie, że skutki uboczne są nieliczne lub nie występują. To zalecenie jest również stosowane, gdy preferencje osób z cukrzycą są różne. Warunkowe zalecenie negatywne (Pomarańczowa) – rekomendacja warunkowa jest udzielana przeciwko interwencji, gdy uznaje się, że wady interwencji przewyższają korzyści, ale nie jest to poparte silnymi dowodami. Ta rekomendacja jest również stosowana, gdy istnieją mocne dowody zarówno na korzystne, jak i szkodliwe efekty, ale trudno jest określić ich względną równowagę. Podobnie, jest ona stosowana wtedy, gdy preferencje osób z cukrzycą są różnicowane. <u>Źródła finansowania:</u> Australian Government Department of Health, Monash University Division of Metabolism, Ageing and Genomics, Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association, Diabetes Australia, Australian Paediatric Endocrine Group and Cochrane Australia
ESC 2023 (europejskie)	<u>Wytyczne dotyczące leczenia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą</u> Zaleca, aby u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w pierwszej kolejności stosować leki hipoglikemizujące o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych, a następnie – leki o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. • Zarówno inhibitory SGLT-2, jak i agoniści receptora GLP-1, jako leki o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej, zalecane są niezależnie od wyjściowego lub docelowego stężenia HbA1c oraz niezależnie od równocześnie stosowanego leczenia hipoglikemizującego (klasa zaleceń: I, poziom dowodów: A). • U pacjentów z cukrzycą typu 2 bez miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub ciężkiego uszkodzenia narządowego, ale z obliczonym 10-letnim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych $\geq 10\%$, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub agonistą receptora GLP-1 w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa zaleceń: IIb, poziom dowodów: C). • U pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą nadwagą lub otyłością należy rozważyć terapię obniżającą stężenie glukozy, które mają wpływ na redukcję masy ciała, np. agonistów receptora GLP-1 (klasa zaleceń: IIa, poziom dowodów: B). • Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² w celu zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz progresji niewydolności nerek (klasa I, poziom A). Z kolei agoniści receptora GLP-1 mogą być stosowani u chorych z eGFR > 15 ml/min/1,73 m² jako skuteczna opcja kontroli glikemii, charakteryzująca się niskim ryzykiem hipoglikemii oraz korzystnym wpływem na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię (klasa I, poziom A). • Zarówno inhibitory SGLT-2 (klasa I, poziom A), jak i agoniści receptorów GLP-1 (klasa IIa, poziom A) mogą być rozważani jako element terapii glikemicznej u pacjentów z ryzykiem HF lub już istniejącą HF. • W leczeniu pacjentów z ryzykiem HF lub jej rozpoznaniem można rozważyć także inhibitory DPP-4, które nie zwiększają ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa IIa, poziom A). Nie zaleca się jednak stosowania w tej populacji saksagliptyny (klasa III, poziom B) oraz pioglitazonu (klasa III, poziom A). <u>Klasa zaleceń:</u> I – dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia jest rekomendowana lub wskazana; IIa – waga dowodów/opinii przemawia na korzyść użyteczności/efektywności – terapia powinna być rozważona do stosowania; IIb – przydatność/efektywność jest mniej udokumentowana dowodami/opiniami – terapia może być rozważona do stosowania; III – Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nie jest rekomendowana. <u>Poziom dowodów:</u> A – dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	B – dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych; C – konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry. <u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano.
ADA EASD 2022 (USA i Europa)	<u>Wytyczne dotyczące postępowania w cukrzycy typu 2 – konsensus ADA i EASD</u> Wybór leków obniżających poziom glukozy powinien być ukierunkowany przez indywidualny profil pacjenta z cukrzycą typu 2, w szczególności obecność chorób współistniejących, ryzyka działań niepożądanych i preferencji. • U pacjentów ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) należy stosować agonistów receptora GLP-1 o udowodnionym działaniu w celu zmniejszenia MACE lub inhibitory SGLT2 w celu zmniejszenia MACE i niewydolności serca (HF) oraz poprawy wyników nerkowych; • U osób z przewlekłą chorobą nerek (CKD) i eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² oraz UACR $> 3,0$ mg/mmol (>30 mg/g), należy rozpocząć leczenie inhibitorem SGLT2 o udowodnionym działaniu, aby zmniejszyć ryzyko MACE i niewydolności serca oraz poprawić wyniki nerkowe. Jeśli takie leczenie jest źle tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć stosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy w celu zmniejszenia ryzyka MACE i należy kontynuować leczenie do momentu wskazania do terapii zastępczej nerek; • U osób z niewydolnością serca powinny być stosowane SGLT2i, ponieważ poprawiają wyniki w zakresie niewydolności serca i nerek; • U osób bez ustalonej choroby sercowo-naczyniowej, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (takimi jak wiek ≥ 55 lat, otyłość, nadciśnienie, palenie, dyslipidemia lub albuminuria), można zastosować agonistów receptora GLP-1 z udowodnionym korzyściami w celu zmniejszenia ryzyka MACE, lub inhibitory SGLT2 z udowodnionym korzyściami w celu zmniejszenia ryzyka MACE i niewydolności serca oraz poprawy wyników nerkowych; • U osób z niewydolnością serca (HF), przewlekłą chorobą nerek (CKD), ustaloną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) lub wieloma czynnikami ryzyka CVD, decyzja o stosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej korzyści powinna być niezależna od wcześniejszego stosowania metforminy; • Inhibitory SGLT2 i agoniści receptora GLP-1 zmniejszają MACE, co prawdopodobnie jest niezależne od wyjściowego poziomu HbA1c. U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą CVD lub wieloma czynnikami ryzyka CVD, decyzja o zastosowaniu GLP-1RA lub SGLT2i o udowodnionej korzyści powinna być niezależna od wyjściowego poziomu HbA1c. <u>Poziom dowodów i siła zaleceń:</u> nie wskazano <u>Źródła finansowania:</u> American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
NICE 2026 (Wielka Brytania)	<u>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</u> Cel leczenia: • HbA1c 6,5% (48 mmol/mol) w przypadku pacjentów pozostających przy postępowaniu dietetycznym; • HbA1c 7,0% (53 mmol/mol) dla pacjentów leczonych farmaceutycznie; <u>Farmakoterapia cukrzycy typu 2:</u> • Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą. • Osoby z niewydolnością serca (z dowolną frakcją wyrzutową, chyba że określono inaczej): metformina i inhibitory SGLT-2; • Pacjenci z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową: ✓ metformina oraz inhibitory SGLT-2 i podskórnie podawany semaglutyd, do 1 mg raz w tygodniu, ze względu na jego korzyści sercowo-naczyniowe, nerkowe i glikemiczne; ✓ jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana: SGLT-2 i podskórnie podawany semaglutyd, do 1 mg raz w tygodniu, ze względu na jego korzyści sercowo-naczyniowe, nerkowe i glikemiczne • Osoby z cukrzycą typu 2 o wczesnym początku: ✓ metformina o przedłużonym uwalnianiu i inhibitor SGLT-2, oraz należy rozważyć dodanie jednego z następujących: GLP-1 lub tirzepatyd; ✓ jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana: SGLT-2 oraz należy rozważyć dodanie jednego z następujących: GLP-1 lub tirzepatyd; • Pacjenci z otyłością: ✓ metformina o zmodyfikowanym uwalnianiu i inhibitor SGLT-2; ✓ jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana: monoterapia SGLT-2; • Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek ✓ dorośli z cukrzycą typu 2 i oszacowaną szybkością filtracji kłębuszkowej (eGFR) powyżej 30 ml/min/1,73 m²: metformina o przedłużonym uwalnianiu i inhibitor SGLT-2; jeśli metformina jest przeciwwskazana

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	lub nietolerowana: monoterapia SGLT-2; ✓ dorośli z cukrzycą typu 2 i eGFR wynoszącym od 20 ml/min/1,73 m² do 30 ml/min/1,73 m²: dapagliflozyna, albo empagliflozyna oraz inhibitor DPP-4; ✓ dorośli z cukrzycą typu 2 i klirens eGFR poniżej 20 ml/min/1,73 m², należy rozważyć zastosowanie inhibitora DPP-4; ✓ jeśli inhibitor DPP-4 jest przeciwwskazany, nietolerowany lub nieskuteczny: pioglitazon lub terapia insuliną. W wytycznych wskazano, że agoniści receptora GLP-1 obejmują: liraglutyd, dulaglutyd i semaglutyd. Dla podskórnie podawanego semaglutytu, wytyczne odnoszą się tylko do dawki 1 mg podawanej raz w tygodniu. <u>Siła rekomendacji i poziom dowodów</u>: brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali konflikt interesów.

Skróty: CKD – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator		Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Inhibitory SGLT-2	Empagliflozyna (EMPA)	Tak	„W obowiązującym wykazie refundacyjnym w analizowanej populacji klinicznej dostępne są dwa inhibitory SGLT-2: dapagliflozyna oraz empagliflozyna, które należy uznać za podstawowe komparatory dla ocenianej technologii, które łącznie stosowane są u ponad 97% pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2. Trzeci lek z tej grupy, kanagliflozyna, posiada istotnie węższe kryteria refundacyjne, które w znacznym stopniu pokrywają się z aktualnymi kryteriami refundacyjnymi dla semaglutytu, a jej udział w rynku inhibitorów SGLT 2 jest znikomy, zatem nie stanowi komparatora dla semaglutytu”.	Wybór inhibitorów SGLT-2 jako komparatorów dla wnioskowanej technologii jest zasadny. Jednakże pominięto porównanie z kanagliflozyną, która może być stosowana u części wnioskowanej populacji (tj. pacjenci z BMI 27-30 kg/m ² , leczeni co najmniej 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym), co zdaniem analityków Agencji nie jest podejściem właściwym.
	Dapagliflozyna (DAPA)	Tak		
Inhibitory DPP-4	Wildagliptyna (WIL)	Nie – nie uwzględniono w AKL	„Jako komparator w niniejszych analizach uwzględniono również inhibitory DPP-4 (sitagliptynę i wildagliptynę), które zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD (2025) mogą stanowić alternatywę dla agonistów GLP-1 lub nierefundowanych w Polsce agonistów GIP/GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadwagą lub otyłością (BMI ≥ 27 kg/m ²)”.	Wybór zasadny.
	Sitagliptyny (SIT)	Tak		

Ekspert ankietowany przez Agencję na potrzeby prac nad niniejszą AWA, prof. Grzegorz Dzida, jako alternatywne technologie dla ocenianej interwencji wskazał empagliflozynę (jako technologię najskuteczniejszą spośród komparatorów), dapagliflozynę oraz iDPP-4: sitagliptyny i wildagliptynę.

Wnioskodawca jako jeden z komparatorów wskazał wildagliptynę, natomiast w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (AKL) po zidentyfikowaniu badania bezpośrednio porównujące semaglutyd (SEM) z SIT wskazał, iż odstąpiono od przeprowadzenia wyszukiwania umożliwiającego przeprowadzenie porównania pośredniego SEM z WIL. Jako uzasadnienie wskazał, że „Leki z tej klasy cechują się zbliżoną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa, a aktualne wytyczne nie różnicują ich pod względem preferencji terapeutycznych, co pozwala zasadnie przyjąć, że wynik porównania SEM z WIL byłby porównywalny do obserwowanego względem SIT”. W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca dodatkowo wskazał, że w analizach przyjęto parametry skuteczności SIT „jako zastępcze dla wildagliptyny, co stanowiło uproszczenie”.

Wnioskodawca przedstawił też wyniki dodatkowego wyszukiwania w bazie PubMed, w ramach którego odnalazł jedno badanie oceniające równoważność leków z grupy inhibitorów DPP-4 stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2 (Messori 2014). „W badaniu tym wykazano,

że zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z metforminą sitagliptyna i wildagliptyna są interwencjami równoważnymi w odniesieniu do punktu końcowego, jakim była zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych (przyjęty margines równoważności: $\pm 0,25\%$; (...)). Wyniki te są spójne z wnioskami przeglądu systematycznego Wang 2025 oraz wspierają zasadność przyjętego w analizach założenia, że efekt terapeutyczny wildagliptyny jest zbliżony do sitagliptyny”.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozempic (Semaglutyd, SEM) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m², oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa (CVD; ang. cardiovascular disease), 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,

którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego”.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie analizy AKL Wnioskodawcy)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: • potwierdzona CVD, 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, którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego. Na każdym poziomie selekcji w pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.”	• „Niezgodna populacja, w tym populacja pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą ciążową, pacjenci z nadwagą lub otyłością bez cukrzycy typu 2.” • „Z analizy wykluczono badania prowadzone wyłącznie w populacjach azjatyckich. Cukrzyca typu 2 przebiega w tych grupach inaczej niż w populacji europejskiej; różnice dotyczą m.in. dystrybucji tkanki tłuszczowej, masy ciała, profilu metabolicznego oraz dynamiki niewydolności komórek β, a także charakterystycznych nawyków żywieniowych. W konsekwencji wyniki badań z populacji azjatyckich mają ograniczoną możliwość ekstrapolacji do warunków europejskich.”	Bez uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	„SEM podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 0,5 lub 1,0 mg zgodnie z ChPL.”	„Inna interwencja, w tym SEM podawany doustnie. Badania oraz opracowania wtórne, w których oceniano klasę leków bez wyszczególnienia analizy dla SEM.”	Bez uwag
Komparatory	„Inhibitory SGLT-2 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji: • EMP podawana doustnie w dawce 10 mg dziennie, • DAP podawany doustnie w dawce 10 mg dziennie, Inhibitory DPP-4 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji: • WIL podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie, • SIT podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie. W pierwszej kolejności do analizy włączano badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z komparatorów, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.”	„Inne komparatory.”	Bez uwag
Punkty końcowe	„ <u>Punkty końcowe metaboliczne:</u> zmiana HbA1c, osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c < 7%, zmiana masy ciała, BMI, obwodu talii, <u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy:</u> • SBP, DBP, tętno, • ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym: ✓ złożony punkt końcowy MACE, ✓ zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ✓ zawał serca, ✓ udar, ✓ rewaskularyzacja, ✓ hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca, ✓ powikłania retinopatii, ✓ nowa nefropatia lub powikłanie nefropatii. <u>Jakość życia oceniana narzędziem SF-36:</u> <u>Profil bezpieczeństwa:</u> • AE, SAE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, • SAE raportowane u ≥5% pacjentów, AE szczegółowe: żołądkowo-jelitowe, hipoglikemie, zaburzenia pracy serca, zaburzenia trzustki, pęcherzyka żółciowego lub nerek, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nowotwory.”	Inne punkty końcowe. „Wykluczano badania dla komparatorów, które nie umożliwiały przeprowadzenia porównania z ocenianą interwencją.”	Bez uwag
Typ badań	„Badania eksperymentalne z randomizacją oceniające efektywność rzeczywistą SEM względem zdefiniowanych komparatorów lub umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, Badania obserwacyjne oceniające efektywność rzeczywistą SEM względem zdefiniowanych komparatorów, Przeglądy systematyczne opublikowane od 2022 r. oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo SEM względem zdefiniowanych komparatorów.”	Opisy i serie przypadków. „Prace pogładowe, przeglądy niesystematyczne, a także przeglądy systematyczne, w których nie przedstawiono analizy porównawczej (np. metaanaliza sieciowa) dla ocenianej interwencji względem właściwych komparatorów – wykluczano pozycje, w których dokonano jedynie jakościowego zestawienia wyników. „	Kryteria włączenia uniemożliwiają przedstawienie badań dotyczących rzeczywistej praktyki niższego poziomu jakości w przypadku nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących SEM z komparatorami.
Inne kryteria	„Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, Badania opublikowane w formie pełnego tekstu, Raporty z badań klinicznych oraz dane opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.”	„Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. Badania uwzględniające <100 pacjentów.”	Bez uwag

Wykaz skrótów: HbA1c - hemoglobina glikowana (ang: glycated hemoglobin, BMI - Wskaźnik masy ciała (ang: body mass index), EMP – empagliflozyna, DAP – dapagliflozyna, SIT – sitagliptyna, WIL – wildagliptyna, SBP skurczowe ciśnienie krwi (ang: systolic blood pressure), DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang: diastolic blood pressure), MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang: major adverse cardiovascular events), AE - zdarzenia niepożądane (ang: adverse events), SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang: serious adverse events), SEM – semaglutyd.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją spełniające kryteria włączenia do analizy:

- **SUSTAIN-2** (NCT01930188) – randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3a, prowadzone w podwójnie zaślepionym schemacie grup równoległych (zgodnie z klasyfikacją AOTMiT – typ IIA). Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu podawanego raz w tygodniu w dawkach 0,5 mg oraz 1,0 mg w porównaniu z inhibitorem DPP-4 – sitagliptyną stosowaną w dawce 100 mg raz na dobę u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2. Randomizację przeprowadzono w proporcji 2:2:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu IRT, a zaślepienie objęło uczestników badania, personel medyczny oraz sponsorów, przy zastosowaniu pełnego schematu „double-dummy”. W badaniu we wszystkich analizowanych grupach dominowali pacjenci rasy białej, stanowiący około dwóch trzecich populacji. Udział tej grupy był bardzo zbliżony niezależnie od stosowanej terapii i wynosił 68% w obu grupach otrzymujących semaglutyd (0,5 mg i 1,0 mg) oraz 69% w grupie przyjmującej sitagliptynę. Wskazuje to na porównywalną strukturę rasową badanych grup.

Ponadto, do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD):

- **Inzucchi 2024** – retrospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone z zastosowaniem metody ważenia IPTW. Do analizy włączono dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), którzy przez co najmniej 90 dni stosowali semaglutyd lub inhibitory DPP-4. Interwencję stanowił semaglutyd podawany podskórnie raz w tygodniu w warunkach codziennej praktyki klinicznej, natomiast komparatorem były leki z grupy inhibitorów DPP-4 (m.in. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna). W badaniu oceniano występowanie kluczowych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwieny mózgu i zawał mięśnia sercowego, a także wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej. Dane pochodziły z dużych amerykańskich baz administracyjnych (Optum CDM oraz Komodo Healthcare Map) i obejmowały okres od 1 stycznia 2019 r. do 2 lipca 2022 r., przy średnim czasie obserwacji wynoszącym 10,7 miesiąca.
- **Tan 2024** – retrospektywne badanie kohortowe z zastosowaniem metody ważenia IPTW. Do analizy włączono dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy realizowali recepty na semaglutyd lub inhibitory DPP-4. Semaglutyd podawano podskórnie raz w tygodniu w warunkach codziennej praktyki klinicznej, natomiast grupę porównawczą stanowiły leki z grupy inhibitorów DPP-4, takie jak sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna i alogliptyna. W badaniu skoncentrowano się przede wszystkim na wynikach klinicznych związanych z kontrolą glikemii i masy ciała, obejmujących m.in. zmiany wartości HbA1c i BMI, odsetek pacjentów osiągających określone progi HbA1c, a także czas do intensyfikacji terapii (w tym włączenia innych leków hipoglikemizujących lub rozpoczęcia insulinoterapii) oraz zmiany kategorii BMI. Dane pochodziły z amerykańskiej bazy Optum's Clinformatics Data Mart i obejmowały okres od 1 stycznia 2018 r. do 10 października 2020 r., okres obserwacji wynosił 24 miesiące.
- **Tan 2025** – retrospektywne badanie kohortowe, w którym zastosowano dopasowanie za pomocą propensity score. Do analizy włączono pacjentów w wieku co najmniej 66 lat z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD), którzy stosowali co najmniej dwa leki hipoglikemizujące. Interwencję stanowiły agonści receptora GLP-1, w tym semaglutyd, natomiast grupę porównawczą stanowiły inne nieinsulinowe terapie obniżające poziom glukozy, w szczególności inhibitory DPP-4 oraz SGLT-2. W badaniu oceniano przede wszystkim ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), takich jak zawał mięśnia sercowego i udar niedokrwieny mózgu, a także wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej. Dane pochodziły z amerykańskiego systemu Medicare i obejmowały długi okres obserwacji od 1 stycznia 2006 r. do 31 grudnia 2022 r.

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań pierwotnych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z pozostałymi komparatorami. W związku z tym, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Büchera dla semaglutylu względem empagliflozyny i dapagliflozyny, z wykorzystaniem wspólnego komparatora: placebo. Do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano badania:

- dla semaglutylu (SEM): SUSTAIN-6 (NCT01720446) – randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3, prowadzone w schemacie grup równoległych. Celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz skuteczności semaglutylu (dawkowanie: 0,5 mg i 1,0 mg podawane raz na tydzień) u pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- dla dapagliflozyny (DAP): DECLARE-TIMI 58 – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC badanie fazy 3, prowadzone w układzie grup równoległych. Celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz skuteczności DAP w porównaniu z PLC u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o etiologii miażdżycowej lub obecność licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.
- dla empagliflozyny (EMP): EMPA-REG OUTCOME – randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC badanie fazy 3, prowadzone w układzie grup równoległych. Celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz skuteczności dodania EMP do standardowego leczenia u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego SEM względem wildagliptyny. Jako uzasadnienie wskazano: „Ponieważ zidentyfikowano badanie bezpośrednio porównujące SEM z inhibitorem DPP-4 (SIT), odstąpiono od wyszukiwania badań z komparatorem PLC dla tej klasy terapeutycznej oraz od dalszego porównania pośredniego. Lek z tej klasy cechują się zbliżoną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa, a aktualne wytyczne nie różnicują ich pod względem preferencji terapeutycznych, co pozwala zasadnie przyjąć, że wynik porównania SEM z WIL byłby porównywalny do obserwowanego względem SIT”.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań pierwotnych dla semaglutylu, włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 6. Skrótową charakterystykę wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
SUSTAIN-2 (NCT01930188) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (kraje europejskie, brak danych o polskich ośrodkach), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3a, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu z SIT w terapii dodanej do metforminy, tiazolidynedionów lub obu tych leków u pacjentów z cukrzycą typu 2. - Testowana hipoteza: Non-inferiority I superiority - Randomizacja bez stratyfikacji - Okres interwencji 56 tygodni, następnie 5 tygodni bez leczenia (obserwacja)	- SEM 0,5 mg podawany podskórnie (s.c., pod skórę) raz w tyg. N=409 - SEM 1,0 mg podawany podskórnie (s.c., pod skórę) raz w tyg., N=409 - Doustna SIT 100 mg raz dziennie; n=407 „Uczestnicy kontynuowali dotychczasowe leczenie przeciwcukrzycowe.”	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 lat (Japonia: Wiek ≥ 20 lat); - rozpoznanie cukrzycy typu 2 i stabilnym leczeniem w okresie 90 dni przed skринingiem z metforminą, pioglitazonem, rosiglitazonem lub kombinacją metforminy/pioglitazonu lub metforminy/rosiglitazonu; - HbA1c 7,0-10,5% (53-91 mmol/mol). <u>Charakterystyka włączonych pacjentów:</u> - HbA1c (średnia): 8,0 dla SEM 0,5 mg i 1,0 mg, 8,2 dla SIT; - BMI (średnia): 32,4 kg/m² dla SEM 0,5 mg i 32,5 kg/m² dla SEM 1,0 mg i SIT; - Odsetek pacjentów stosujących 1 lek przeciwcukrzycowy: brak danych.	<u>Pierwszorzędowe:</u> „Zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej;” <u>Pozostałe (wybrane):</u> „Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej;” - Zmiana samodzielnie mierzonego stężenia glukozy w osoczu (SMPG) względem wartości wyjściowej;” - Zmiana obwodu talii (średnia z trzech pomiarów); - Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej;” Pozostałe liczne drugorzędowe punkty końcowe przedstawione w tabeli 71. w AKL Wnioskodawcy
SUSTAIN-6 (NCT01720446) <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (230 ośrodków, w tym z Polski), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3a, oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe oraz	- SEM w dawce 0,5 mg podawany podskórnie raz w tygodniu; n=826 - SEM w dawce 1 mg podawany podskórnie raz w tygodniu; n=822 - PLC odpowiadające semaglutylowi	<u>Kryteria włączenia:</u> - cukrzyca typu 2; - Wiek ≥ 50 lat i klinicznie potwierdzone choroby układu krążenia lub wiek ≥ 60 lat i choroby układu krążenia bez dowodów klinicznych;	<u>Pierwszorzędowe:</u> „Pierwsze wystąpienie któregośkolwiek z następujących zdarzeń: - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,

	długoterminowy wpływ leczenia SEM u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z PLC. • Testowana hipoteza: Non-inferiority • Superiority (nieplanowana w hipotezie, charakter eksploracyjny) • Randomizacja ze stratyfikacją • Okres interwencji 104 tygodnie, następnie 5 tygodni bez leczenia (obserwacja)	(0,5 mg lub 1 mg) podawane podskórnie raz w tygodniu, n= 824 i n=826 Zastosowano schemat eskalacji dawki: dawka początkowa wynosiła 0,25 mg przez 4 tygodnie, następnie zwiększono ją do 0,5 mg przez kolejne 4 tygodnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej (0,5 mg lub 1,0 mg). W trakcie leczenia nie wolno było zmieniać dawki podtrzymującej SEM ani PLC."	• Brak wcześniejszego leczenia przeciwcukrzycowego lub uprzednia terapia 1 lub 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub leczenie ludzką insuliną NPH (ang. neutral protamin Hagedorn) lub długodziałającym analogiem insuliny lub mieszaną insuliną (oba rodzaje insuliny stosowane samodzielnie lub w połączeniu z 1 lub 2 lekami doustnymi); • HbA1c $\geq 7,0\%$ w trakcie badań przesiewowych. <u>Charakterystyka włączonych pacjentów:</u> • HbA1c (średnia): 8,7 dla SEM 0,5 mg i 1,0 mg; • BMI (średnia): 32,7 kg/m² dla SEM 0,5 mg i 32,9 kg/m² dla SEM 1,0 mg; • Odsetek pacjentów stosujących 1 lek przeciwcukrzycowy: brak danych.	• niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (w tym utajony) lub • niezakończony zgonem udar;" <u>Drugorzędowe:</u> liczne, szczegółowo opisane w tabeli 70. w AKL Wnioskodawcy
--	---	---	--	---

Wykaz skrótów: SEM – semaglutyd, SIT – sitagliptyna, HbA1c – hemoglobina glikowana (ang: glycated hemoglobin), PLC – placebo, CKD – przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease).

Szczegółowy opis badań włączonych do AKL wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 3., 4. oraz w Aneksie D.1. w AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca odnalazł 3 przeglądy systematyczne: Ma 2023 (pacjenci z nadwagą / otyłością z lub bez cukrzycy, oceniane interwencje: agoniści GLP-1 vs inhibitory SGLT-2), Nong 2025 (pacjenci z cukrzycą typu 2, oceniane interwencje: leki przeciwcukrzycowe ogółem) oraz Zhang 2022 (pacjenci z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, oceniane interwencje: agoniści GLP-1 vs inhibitory SGLT-2).

Dodatkowo, wnioskodawca włączył badania porównujące semaglutyd z placebo (badania STEP-2, STRIDE i FLOW). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4. oraz Aneksie A. w AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

W AKL Wnioskodawcy wyszukiwanie dowodów naukowych dotyczących semaglutylu zostało przeprowadzone etapowo, z wykorzystaniem przeglądu istniejących opracowań wtórnych oraz aktualizacyjnego przeszukania baz informacji medycznej do dnia 05.11.2025 r. Proces selekcji publikacji odbywał się zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia odnoszącymi się do populacji, interwencji, komparatorów oraz punktów końcowych. Na wszystkich etapach kwalifikacja badań była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków.

W analizie klinicznej wnioskodawcy ocena wiarygodności badań RCT została przeprowadzona z wykorzystaniem narzędzia RoB 2 (Risk of Bias 2 tool). Dla badań dotyczących ocenianej interwencji, tj. SUSTAIN-2, SUSTAIN-6, STEP 2, FLOW oraz STRIDE, we wszystkich ocenianych domenach (proces randomizacji, odchylenia od zaplanowanych interwencji, brakujące dane wynikowe, pomiar efektu oraz selekcja raportowanych wyników) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, a ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego również była niska.

Badania kohortowe i kliniczno-kontrolne oceniono w skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale). Wszystkie oceniono na 8/9 punktów.

Zdaniem analityków Agencji ocena włączonych badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest prawidłowa.

Ograniczenia badań klinicznych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę obejmowały m.in.:

- „Brak badań bezpośrednio porównujących SEM z WIL, EMP i DAP.

W celu umożliwienia określenia skuteczności i bezpieczeństwa SEM względem EMP i DAP zastosowano porównanie pośrednie metodą Buchera, wykorzystując badania ze wspólnym komparatorem (PLC). Choć homogeniczność uznano za wystarczającą, wiarygodność wyników pozostaje ograniczona, co wynika z typowych ograniczeń porównań pośrednich. Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły m.in. aspektów metodologicznych, takich jak odmienne punkty czasowe oceny punktów końcowych, różna długość okresów obserwacji oraz zróżnicowane charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów.

Z kolei w przypadku WIL odstąpiono od wykonania porównania pośredniego, uznając, że większą wiarygodność zapewniają dane z dostępnego badania bezpośredniego porównującego SEM z SIT – drugim lekiem z grupy inhibitorów DPP-4. Leki z tej klasy cechują się zbliżoną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa, a aktualne wytyczne nie różnicują ich pod względem preferencji terapeutycznych, co pozwala zasadnie przyjąć, że wynik porównania SEM z WIL byłby analogiczny do obserwowanego względem SIT”.

- „Populacja uwzględniona w analizie klinicznej nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej.

Nie zidentyfikowano badań, które w pełni odzwierciedlałyby populację objętą wnioskiem. (...) przewidziano wykonanie analiz w podgrupach definiowanych na podstawie cech wyróżniających populację wnioskowaną ($\text{BMI} \leq 30$, HbA1c 7,0-7,5, wcześniejsze leczenie 1 lekiem hipoglikemizującym), jednak zakres dostępnych danych okazał się bardzo ograniczony”.

- „Okres obserwacji w dostępnych badaniach klinicznych był krótszy niż potencjalny czas stosowania SEM w praktyce.

W zakwalifikowanych badaniach czas leczenia SEM wynosił 52-104 tygodnie, podczas gdy w rzeczywistej praktyce, zgodnie z zapisami ChPL, terapia może być kontynuowana dłużej. Jednocześnie brak danych z badań długoterminowych nie został uznany przez EMA za ograniczenie wpływające na proces rejestracji produktu”.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Kryteria włączenia do badań pierwotnych obejmowały szerszą populację niż wnioskowana, natomiast ostatecznie do badań SUSTAIN-2 (bezpośrednio porównującego SEM z SIT) oraz SUSTAIN-6 (wykorzystanego do przeprowadzenia porównań pośrednich SEM z DAPA i EMPA) włączono pacjentów ze średnim poziomem HbA1c i BMI wyższymi niż we wnioskowanej populacji – np. w badaniu SUSTAIN-6: BMI ok. $32,8 \text{ kg/m}^2$ oraz HbA1c ok. 8,7%, brak zawężenia odnośnie wcześniejszego leczenia. Agencja nie podważa przy tym zasadności uwzględnienia badań o szerszych kryteriach włączenia w zaistniałych okolicznościach braku badań przeprowadzonych wyłącznie w populacji wnioskowanej. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, że Wnioskodawca zdecydował się ubiegać o objęcie refundacją w dodatkowej, ściśle określonej subpopulacji pacjentów – należy oczekiwać, aby przedstawione w analizie klinicznej dane w możliwie największym stopniu odzwierciedlały tę populację.

W ramach pisma ws. niespełnienia minimalnych wymagań, wnioskodawca został poproszony o dodatkowe dane umożliwiające identyfikację odsetka pacjentów spełniających kryteria wnioskowanej populacji, względem całości populacji badania rejestracyjnego. tj. pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c 7,0-7,5%, BMI 27-30 kg/m^2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Uzupełnione przez Wnioskodawcę dane wskazują, że wyodrębniona subpopulacja wnioskowana – wykraczająca poza dotychczasowe wskazanie refundacyjne – stanowi tylko ok. [] wszystkich pacjentów z badania SUSTAIN-6. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach AKL wnioskodawca nie przedstawił osobnych wyników dla tej grupy pacjentów.

- Brak przeprowadzenia porównania z jednym ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów: wildagliptyną;
- W badaniu STEP-2 wnioskowana technologia została zastosowana jako komparator;
- Brak dostępnych wyników bezpieczeństwa z badań RWD.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono zarówno jakościową, jak i ilościową syntezę wyników. Jakościowa synteza obejmowała systematyczny przegląd opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych, z jasno określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia, opisem populacji, interwencji, komparatorów i punktów końcowych

(PICO), a także przedstawieniem procesu selekcji badań, co wskazuje na zgodność z przyjętymi standardami prowadzenia przeglądów systematycznych.

W zakresie syntezy ilościowej zastosowano porównania pośrednie metodą Buchera (SEM vs inhibitory SGLT-2) oparte na wspólnym komparatorze placebo oraz analizę wyników bezpośredniego badania RCT (SEM vs sitagliptyna), a także wykorzystano metody statystyczne opisane w części metodycznej (m.in. obliczanie 95% przedziałów ufności, wykorzystanie dedykowanego oprogramowania do metaanaliz). W analizie uwzględniono ocenę homogeniczności badań (rozdz. 4.1.3 AKL wnioskodawcy), analizując różnice metodologiczne i kliniczne pomiędzy badaniami kluczowymi dla porównań pośrednich; wskazano m.in. na różnice w czasie obserwacji (np. 56 tygodni dla SEM vs ponad 160 i 200 tygodni w badaniach z inhibitorami SGLT-2), co może wpływać na porównywalność wyników.

Dla wybranych analiz przeprowadzono analizę wrażliwości (m.in. z wykorzystaniem alternatywnych zestawów danych), co zwiększa wiarygodność wniosków. W przedstawionym opisie metod nie wskazano jednoznacznie kryteriów wyboru modelu efektów stałych lub losowych w klasycznych metaanalizach, jednak z uwagi na dominujące wykorzystanie porównań pośrednich opartych na pojedynczych kluczowych badaniach kwestia ta miała ograniczone znaczenie praktyczne.

Ograniczenia syntezy wyników według wnioskodawcy (rozdz. 8. w AKL wnioskodawcy):

- nie wskazano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

SEM vs SIT – porównanie bezpośrednie

Wyniki bezpośredniego badania SUSTAIN-2 wykazały, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których glikemia pozostaje niedostatecznie kontrolowana pomimo stosowania 1–2 leków hipoglikemizujących, semaglutyd (SEM) w dawce 1,0 mg umożliwiał uzyskanie dodatkowej redukcji HbA1c o około 1,1% w porównaniu z SIT, natomiast dla dawki 0,5 mg SEM różnica wyniosła –0,8%; w obu przypadkach różnice osiągnęły próg istotności statystycznej oraz klinicznej. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Ponadto, prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowej wartości HbA1c <7% było istotnie wyższe w grupie SEM niż SIT: dla dawki 1,0 mg RR (ang. risk ratio) = 2,16, a dla dawki 0,5 mg RR = 1,90 – co oznacza około dwukrotnie większą szansę uzyskania kontroli glikemii w porównaniu z inhibitorem DPP-4.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – kontrola glikemii względem baseline: SEM vs SIT [SUSTAIN-2]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		SIT		SEM vs SIT	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
HbA1c, %	SEM 0,5 mg	409	-1,3 [-1,42; -1,21]	407	-0,5 [-0,65; -0,44]	-0,77 [-0,92; -0,62]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-1,6 [-1,71; -1,51]			-1,06 [-1,21; -0,91]	<0,0001
HbA1c [mmol/mol]	SEM 0,5 mg	409	-14,4 [-15,53; -13,25]	407	-6,0 [-7,14; -4,80]	-8,42 [-10,05; -6,78]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-17,6 [-18,72; -16,46]			-11,62 [-13,25; -9,99]	<0,0001

Skróty: ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang: estimated treatment difference)

Wykazano, że zastosowanie SEM, zarówno w dawce 1,0 mg, jak i 0,5 mg, prowadziło do istotnie statystycznie większej redukcji masy ciała, BMI oraz obwodu talii w porównaniu z terapią SIT.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – parametry antropometryczne względem baseline: SEM vs SIT [SUSTAIN-2]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		SIT		SEM vs SIT	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
Masa ciała [kg]	SEM 0,5 mg	409	-4,3 [-4,78; -3,78]	407	-1,9 [-2,44; -1,42]	-2,35 [-3,06; -1,63]	<0,0001

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		SIT		SEM vs SIT	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
	SEM 1,0 mg	409	-6,1 [-6,63; -5,63]			-4,20 [-4,91; -3,49]	<0,0001
BMI [kg/m²]	SEM 0,5 mg	409	-1,6 [-1,76; -1,39]	407	-0,7 [-0,86; -0,49]	-0,90 [-1,16; -0,64]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-2,3 [-2,44; -2,08]			-1,58 [-1,84; -1,32]	<0,0001
Obwód talii [cm]	SEM 0,5 mg	409	-4,3 [-4,91; -3,78]	407	-2,2 [-2,83; -1,67]	-2,10 [-2,91; -1,29]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-5,9 [-6,49; -5,36]			-3,67 [-4,48; -2,87]	<0,0001

Okres obserwacji = 56 tyg. ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

W zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy zastosowanie SEM prowadziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z SIT: o 3,3 mmHg dla dawki 1,0 mg oraz 2,8 mmHg dla dawki 0,5 mg. Różnice w ciśnieniu rozkurczowym pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku tętna, dla dawki 0,5 mg nie obserwowano istotnych różnic względem SIT, natomiast dla dawki 1,0 mg odnotowano niewielki, istotny statystycznie wzrost o ok. 1,27 uderzeń/min.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – wpływ na skurczowe ciśnienie krwi względem baseline: SEM vs SIT [SUSTAIN-2]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		SIT		SEM vs SIT	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
SBP [mm Hg]	SEM 0,5 mg	409	-5,1 [-6,32; -3,82]	407	-2,3 [-3,60; -0,98]	-2,78 [-4,59; -0,97]	0,0026
	SEM 1,0 mg	409	-5,6 [-6,85; -4,38]			-3,32 [-5,13; -1,52]	0,0003

Oceniano również wpływ na jakość życia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM a SIT w zakresie fizycznego komponentu jakości życia (SF-36 PCS) ani jego poszczególnych domen. Istotną statystycznie poprawę (poniżej progu istotności klinicznej) zaobserwowano natomiast w obszarze psychicznym (SF-36 MCS): o -1,72 punktu dla dawki SEM 0,5 mg oraz o -1,64 punktu dla dawki 1,0 mg w porównaniu z SIT. W analizie domen szczegółowych dla dawki 1,0 mg wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie domen „Ograniczenia roli – problemy emocjonalne” (+1,43 pkt) oraz „Witalność” (+1,31 pkt). Dla dawki 0,5 mg stwierdzono z kolei poprawę w domenach „Witalność” (+1,52 pkt) oraz „Zdrowie psychiczne” (+2,03 pkt).

SEM vs SGLT-2i – porównanie pośrednie

Semaglutyd w porównaniu pośrednim z inhibitorami SGLT-2 (empagliflozyną i dapagliflozyną), przeprowadzonym metodą Buchera na podstawie badań SUSTAIN-6, EMPA-REG OUTCOME oraz DECLARE-TIMI 58, wykazał wyższą skuteczność w zakresie kontroli glikemii, umożliwiając uzyskanie dodatkowej, statystycznie istotnej redukcji HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Tabela 10. Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej – porównanie pośrednie metodą Buchera, SEM vs EMP i DAP

Punkt końcowy	Dawka SEM	MD [95% CI]	
		SEM vs EMP	SEM vs DAP
HbA1c [%]	SEM 0,5 mg	-0,24 [-0,39; -0,09]	-0,24 [-0,38; -0,10]
	SEM 1 mg	-0,63 [-0,78; -0,48]	-0,63 [-0,77; -0,49]

Okres obserwacji dla SEM = 104 tyg., EMP = 94 tyg., DAP = 209 tyg. Definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneksie E. w AKL Wnioskodawcy.

SEM wykazywał również korzystny wpływ na redukcję masy ciała w porównaniu z inhibitorami SGLT-2, zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie porównawczej, przy zachowaniu istotności statystycznej dla części ocenianych porównań.

Tabela 11. Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej – porównanie pośrednie metodą Buchera, SEM vs EMP i DAP

Punkt końcowy	Dawka SEM	MD [95% CI]	
		SEM vs EMP	SEM vs DAP
Masa ciała [kg]	SEM 0,5 mg	-1,15 [-1,79; -0,51]	-1,07 [-1,68; -0,46]
	SEM 1 mg	-2,63 [-3,27; -1,99]	-2,55 [-3,16; -1,94]

Okres obserwacji dla SEM = 104 tyg., EMP = 52 tyg., DAP = 209 tyg.

Definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneksie E. w AKL Wnioskodawcy.

W zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy, wyniki porównania pośredniego wskazują na co najmniej porównywalną skuteczność SEM względem inhibitorów SGLT-2 w redukcji ryzyka głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), bez wykazania przewagi komparatorów. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.1.3. w AKL wnioskodawcy.

Skuteczność praktyczna SEM

Rzeczywista skuteczność semaglutylidu (SEM) została oceniona w badaniach obserwacyjnych obejmujących pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym z współistniejącą miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD). W badaniu Tan 2024 stosowanie SEM wiązało się z dodatkową, istotną klinicznie redukcją HbA1c o 0,6% w porównaniu z inhibitorem DPP-4 oraz z większym odsetkiem pacjentów osiągających cel terapeutyczny HbA1c <7% (59% vs 39%), przy około dwukrotnie wyższej szansie uzyskania kontroli glikemii w grupie SEM. W badaniu Tan 2025 wykazano ponadto, że w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 stosowanie SEM wiązało się z redukcją ryzyka MACE o 16–18%, zawału serca o 15% oraz udaru niedokrwinnego o 20%, natomiast względem inhibitorów DPP-4 redukcja ryzyka MACE wynosiła 31–42% (w zależności od definicji), zawału serca 27–36% oraz udaru niedokrwinnego 37–46%.

Tabela 12. Zdarzenia sercowo-naczyniowe raportowane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	SEM		Komparator		HR [95% CI]	p
			N	IR [95% CI]	N	IR [95% CI]		
MACE (2-punktowy) ^a	Tan 2025	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	13,9 [12,5; 15,4]	43019	19,8 [18,6; 21,0]	0,69 [0,60; 0,78]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	14,0 [12,7; 15,3]	68027	16,1 [15,2; 17,0]	0,83 [0,74; 0,93]	0,001
MACE (3-punktowy) ^b	Tan 2025	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	31,3 [29,2; 33,5]	43019	56,5 [54,5; 58,6]	0,59 [0,55; 0,64]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	30,9 [29,0; 32,9]	68027	36,5 [35,1; 37,9]	0,84 [0,78; 0,91]	<0,001
MACE (5-punktowy) ^c	Tan 2025	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	35,9 [33,6; 38,3]	43019	65,9 [63,7; 68,1]	0,58 [0,54; 0,63]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	35,4 [33,3; 37,6]	68027	43,2 [41,7; 44,7]	0,82 [0,76; 0,88]	<0,001
Zawał mięśnia sercowego	Inzucchi 2024	SEM vs DPP-4i ^d , IPTW	14 461	11,62 [8,96; 15,08]	38 630	18,13 [16,67; 19,70]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001
		SEM vs DPP-4i ^e , IPTW	48 303	11,58 [10,05; 13,35]	109 179	13,23 [12,45; 14,06]	0,88 [0,75; 1,02]	0,093
	Tan 2025	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	8,5 [7,5; 9,8]	43019	11,1 [10,2; 12,1]	0,73 [0,62; 0,86]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	8,7 [7,7; 9,8]	68027	10,0 [9,3; 10,7]	0,85 [0,73; 0,98]	0,023
Udar niedokrwenny	Inzucchi 2025	SEM vs DPP-4i ^d , IPTW	14 461	10,69 [8,19; 13,96]	38 630	19,64 [18,18; 21,22]	0,54 [0,41; 0,72]	<0,001
		SEM vs DPP-4i ^e , IPTW	48 303	9,43 [7,93; 11,21]	109 179	14,84 [14,05; 15,67]	0,64 [0,53; 0,77]	<0,001
	Tan 2025	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	5,3 [4,5; 6,3]	43019	8,8 [8,0; 9,6]	0,63 [0,51; 0,76]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	5,3 [4,5; 6,1]	68027	6,3 [5,7; 6,9]	0,80 [0,67; 0,96]	0,017

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	SEM		Komparator		HR [95% CI]	p
			N	IR [95% CI]	N	IR [95% CI]		
Zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	Inzucchi 2025	SEM vs DPP-4i ^d , IPTW	14 461	21,81 [18,06; 26,34]	38 630	36,64 [34,57; 38,84]	0,59 [0,49; 0,72]	<0,001
		SEM vs DPP-4i ^e , IPTW	48 303	20,13 [18,00; 22,52]	109 179	27,14 [26,04; 28,29]	0,74 [0,66; 0,84]	<0,001

Definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneksie E. w AKL Wnioskodawcy
Skróty: IPTW – ważenie według odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (ang. inverse probability of treatment weighting); PSM – analiza z dostosowaniem propensity score (ang. propensity score matching).

^a 2-punktowy MACE zdefiniowano jako pojawienie się jednego z następujących zdarzeń: zawał mięśnia sercowego (MI, ang. myocardial infarction) lub udar niedokrwienny (IS, ang. ischaemic stroke);

^b 3-punktowy MACE zdefiniowano jako pojawienie się jednego z następujących zdarzeń: MI, IS lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;

^c 5-punktowy MACE zdefiniowano jako pojawienie się jednego z następujących zdarzeń: MI, IS, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca;

^d kohorta pacjentów z bazy danych Komodo Healthcare Map;

^e kohorta pacjentów z bazy danych Optum's de-identified Clinformatics Data Mart Database;

^f zdarzenia wymagające hospitalizacji.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa semaglutylu (SEM) wskazuje, że w porównaniach zarówno z inhibitorami SGLT-2, jak i inhibitorami DPP-4, lek ten charakteryzuje się ogólnie zbliżonym poziomem bezpieczeństwa do stosowanych komparatorów. W większości przeprowadzonych analiz różnice pomiędzy grupami nie osiągały istotności statystycznej, co sugeruje brak wyraźnej przewagi bądź zwiększonego ryzyka w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Wśród zdarzeń szczegółowych istotnie wyższe ryzyko w grupach stosujących SEM w porównaniu z SIT odnotowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia, a także zdarzeń żołądkowo-jelitowych – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie hipoglikemii, zdarzeń związanych z trzustką lub przewodem żółciowym, ani częstości nowotworów.

Tabela 13. Analiza bezpieczeństwa – wyniki istotne statystycznie: porównanie bezpośrednie SEM vs SIT [SUSTAIN-2]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM N=409	SIT N=407	SEM vs SIT	
				RR (95% CI)	NNH (95% CI)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0,5 mg	33 (8%)	12 (3%)	2,74 (1,43; 5,22)	NNH = 19 (12; 49)
	1,0 mg	39 (10%)	12 (3%)	3,23 (1,72; 6,09)	NNH = 15 (10; 30)
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	0,5 mg	178 (44%)	96 (24%)	1,85 (1,50; 2,27)	NNH = 5 (3; 7)
	1,0 mg	163 (40%)	96 (24%)	1,69 (1,37; 2,09)	NNH = 6 (4; 10)
Nudności	0,5 mg	73 (18%)	30 (7%)	2,42 (1,62; 3,62)	NNH = 9 (6; 16)
	1,0 mg	72 (18%)	30 (7%)	2,39 (1,60; 3,57)	NNH = 9 (6; 17)
Biegunka	0,5 mg	54 (13%)	29 (7%)	1,85 (1,21; 2,85)	NNH = 16 (9; 51)
	1,0 mg	53 (13%)	29 (7%)	1,82 (1,18; 2,80)	NNH = 17 (10; 57)
Wymioty	0,5 mg	33 (8%)	11 (3%)	2,99 (1,53; 5,82)	NNH = 18 (11; 43)
	1,0 mg	41 (10%)	11 (3%)	3,71 (1,93; 7,11)	NNH = 13 (9; 24)

W analizach pośrednich, obejmujących porównanie z empagliflozyną oraz dapagliflozyną, nie zaobserwowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia poważnej lub objawowej hipoglikemii. Jednocześnie odnotowano pojedynczy sygnał wskazujący na zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek dla dawki 0,5 mg semaglutylu w zestawieniu z dapagliflozyną. W pozostałych ocenianych obszarach, w tym dotyczących występowania nowotworów, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi terapiami.

Dane pochodzące z bezpośredniego badania SUSTAIN-2, w którym semaglutyd porównywano z sitagliptyną, również potwierdzają niski odsetek zdarzeń niepożądanych, takich jak nowotwory, kamica żółciowa czy ostre

zapalenie trzustki. Uzyskane oszacowania ryzyka cechowały się szerokimi przedziałami ufności obejmującymi wartość neutralną, co dodatkowo wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzono analizę ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa publikowanych przez Europejską Agencję Leków (EMA), Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL).

Analiza komunikatów publikowanych przez URPL nie wykazała dodatkowych, odrębnych ostrzeżeń bezpieczeństwa specyficznych dla rynku krajowego, wykraczających poza zakres informacji zawartych w dokumentacji europejskiej. Obowiązujące informacje o bezpieczeństwie są zgodne z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego zatwierdzonej w procedurze centralnej.

W odniesieniu do EMA, informacje dotyczące bezpieczeństwa semaglutylu zawarte są w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ostrzeżenia obejmują w szczególności ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, możliwość wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, ryzyko hipoglikemii w przypadku terapii skojarzonej z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika, a także możliwość przejściowego pogorszenia retinopatii cukrzycowej przy szybkiej poprawie kontroli glikemii. Wskazano również na konieczność monitorowania czynności nerek, zwłaszcza w sytuacji odwodnienia wtórnego do nasilonych objawów żołądkowo-jelitowych.

W przypadku FDA, treść ostrzeżeń zawarta w dokumentacji rejestracyjnej jest zasadniczo zbieżna z informacjami prezentowanymi przez EMA i odnosi się do analogicznych ryzyk, w tym zapalenia trzustki, hipoglikemii w terapii skojarzonej oraz potencjalnych powikłań dotyczących narządu wzroku u pacjentów z retinopatią cukrzycową. Ostrzeżenia są wspólne dla leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i wynikają z mechanizmu działania produktu leczniczego.

Komentarz analityka Agencji: Należy zwrócić uwagę, iż pojawiają się doniesienia wskazujące na zwiększone prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów tarczycy u pacjentów stosujących leki z grupy agonistów receptora GLP-1. Analiza przeprowadzona na podstawie danych bazy FAERS (ang. FDA Adverse Event Reporting System) za okres 2004 – 2024, mająca na celu ocenę związku między stosowaniem leków z grupy GLP-1 a występowaniem raka tarczycy, wskazuje na potencjalnie zwiększone ryzyko występowania raka tarczycy. Współczynniki ROR (ang. Reporting odds ratios) dla poszczególnych leków wynoszą: dla semaglutylu ROR=7,61 (95% CI: 6,37; 9,08), dla dulaglutylu ROR=3,59 (95% CI: 3,03; 4,27), dla liraglutylu ROR=15,59 (95% CI: 13,94; 17,44), dla tirzepatylu ROR=2,09 (95% CI: 1,51; 2,89)³.

Biorąc pod uwagę powyższe, konieczne jest potwierdzenie profilu bezpieczeństwa semaglutylu w obserwacjach długoterminowych oraz zasadnym wydaje się monitorowanie pacjentów pod kątem potencjalnego rozwoju raka rdzeniastego tarczycy.

³ [117_DIPOTM.423.3.1.2025 Mounjaro BIP_REOPTR.pdf](#)

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane technologie

Oceniana interwencja:

Semaglutyd (SEM) podawany podskórnie w dawce podtrzymującej⁴:

- 0,5mg (SEM 0,5 mg),
- 1,0 mg (SEM 1 mg).

Komparatory:

Inhibitory SGLT-2:

- Empagliflozyna (EMP) podawana doustnie w dawce 10 mg dziennie,
- Dapagliflozyna (DAP) podawana doustnie w dawce 10 mg dziennie,

Inhibitory DPP-4:

- Wildagliptyna (WIL) podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie,
- Sitagliptyna (SIT) podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,

którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, na potrzeby modelowania utożsamionym z okresem 50 lat.

⁴ W analizie nie uwzględniono dawki 0,25 mg z uwagi na fakt, że stanowi jedynie dawkę początkową stosowaną przez pierwsze 4 tygodnie leczenia,

Model

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na modelu PRIME Type 2 Diabetes (PRIME T2D). Model został skonstruowany w języku Java 10 z dostępem poprzez interfejs online napisany w JavaScript i HTML5.

Konstrukcja modelu zakłada symulowanie algorytmów leczenia, progresji czynników ryzyka oraz prognozowania skumulowanej zapadalności na powikłania mikro- i makronaczyniowe, a także występowania epizodów hipoglikemii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Efektywność SEM określono na podstawie wyników badania SUSTAIN-6, do którego włączono pacjentów z chorobami układu krążenia.

Ponadto, w niniejszej analizie wykorzystano wyniki analizy klinicznej dla:

- bezpośredniego porównania SEM z SIT (badanie SUSTAIN-2);
- pośredniego porównania SEM z EMP i DAP (SUSTAIN-6 oraz badania dla komparatorów).

W analizie przyjęto założenie, że efektywność WIL i SIT jako przedstawicieli agonistów DPP-4 jest jednakowa.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leczenia T2DM (koszty leków stanowiących interwencję i komparatory wraz z lekami stosowanymi w skojarzeniu z tymi terapiami, koszty testów paskowych oraz koszty leków i igieł stosowanych po intensyfikacji leczenia),
- koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych.

Tabela 14. Informacje dotyczące cen i kosztów leków zawierających SEM

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Cena detal. [zł]	Limit finans. [zł]	Pacjenci poniżej 65 r.ż.		Pacjenci powyżej 65 r.ż.	
				Koszt dla pacjenta (30%) [zł]	Koszt dla NFZ (bez RSS/z RSS) [zł]	Koszt dla pacjenta (30%) [zł]	Koszt dla NFZ (bez RSS/z RSS) [zł]
Ozempic 0,25 mg						0,00	
Ozempic 0,5 mg						0,00	
Ozempic 1 mg						0,00	

W analizie uwzględniono proponowane przez Wnioskodawcę zasady umowy podziału ryzyka, w ramach których Wnioskodawca zobowiązuje się do

Tabela 15. Średnie koszty SEM przyjęte w analizie

Lek	Odsetek pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż.	Średni koszt SEM*	
		Koszt NFZ za opak.	Koszt NFZ + pacjent za opak.
Wariant z RSS			
Ozempic 0,5 mg			
Ozempic 1 mg			
Wariant bez RSS			
Ozempic 0,5 mg			
Ozempic 1 mg			

* Do obliczenia średniego kosztu SEM wykorzystano

Tabela 16. Średnie koszty technologii alternatywnych uwzględnionych w modelu przez Wnioskodawcę

Lek	Analiza podstawowa	
	Koszt NFZ za mg	Koszt NFZ + pacjent za mg
DAP	0,470 zł	0,509 zł
EMP	0,488 zł	0,532 zł
SIT	0,010 zł	0,011 zł
WIL	0,012 zł	0,013 zł
SIT + MET	0,012 zł	0,015 zł
WIL + MET	0,011 zł	0,013 zł

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu przyjęto wyjściową wartość użyteczności dla chorych z T2DM bez powikłań (0,82) i średnie wartości użyteczności dla stanów związanych z czynnikami ryzyka zdrowotnego w przebiegu T2DM i leczenia:

- spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych:
 - zawał serca,
 - udar mózgu,
 - choroba niedokrwienna serca,
 - rewaskularyzacja,
 - niewydolność serca
- spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń mikronaczyniowych:
 - owrzodzenie stóp,
 - amputacja,
 - utrata wzroku,
 - obrzęk plamki żółtej,
 - neuropatia,
- spadki użyteczności z powodu chorób nerek:
 - nefropatia,
 - proteinuria,
 - krańcowa niewydolności nerek.
- spadki użyteczności związane z występowaniem hipoglikemii,
- spadki użyteczności związane ze wzrostem BMI o 1 punkt.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Podsumowanie wyników ekonomicznych porównywanych terapii z perspektywy NFZ (bez RSS/z RSS)

Porównanie	Koszty			Efekty zdrowotne			ICUR [zł/QALY]
	Koszt [zł] SEM	Koszt [zł] Komparatora	Δ Koszty [zł]	QALY SEM	QALY Komparatora	ΔQALY	
SEM 0,5 mg vs EMP		81 098					106 522/
SEM 0,5 mg vs DAP		81 096					107 430/
SEM 0,5 mg vs WIL		80 723					63 199/
SEM 0,5 mg vs SIT		80 736					62 930/
SEM 1 mg vs EMP		81 098					65 516/
SEM 1 mg vs DAP		81 096					65 878/
SEM 1 mg vs WIL		80 723					47 497/
SEM 1 mg vs SIT		80 736					47 292/

Wyniki analizy Wnioskodawcy z perspektywy NFZ wykazały, że stosowanie semaglutylu (SEM) w porównaniu z technologiami alternatywnymi jest droższe i skuteczniejsze. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania SEM pozostaje jednak niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł).

Tabela 18. Podsumowanie wyników ekonomicznych porównywanych terapii z perspektywy wspólnej (bez RSS/z RSS)

Porównanie	Koszty			Efekty zdrowotne			ICUR [zł/QALY]
	Koszt [zł] SEM	Koszt [zł] Komparatora	Δ Koszty [zł]	QALY SEM	QALY Komparatora	ΔQALY	
SEM 0,5 mg vs EMP		84 676					118 202/
SEM 0,5 mg vs DAP		84 662					119 738/
SEM 0,5 mg vs WIL		84 284					69 629/
SEM 0,5 mg vs SIT		84 301					69 270/
SEM 1 mg vs EMP		84 676					82 160/
SEM 1 mg vs DAP		84 662					82 938/
SEM 1 mg vs WIL		84 284					58 307/
SEM 1 mg vs SIT		84 301					58 033/

Wyniki analizy Wnioskodawcy z perspektywy wspólnej wykazały, że stosowanie semaglutylu (SEM) w porównaniu z technologiami alternatywnymi jest droższe i skuteczniejsze. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania SEM pozostaje jednak niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę wyników randomizowanego badania SUSTAIN-2 wskazującego na wyższość ocenianej interwencji nad sitagliptyną, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wnioskodawca wyznaczył progowe wartości ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wartości te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy progowej

Porównanie	Cena progowa (cena zbytu netto) [zł]*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
SEM 0,5 mg vs EMP		
SEM 1 mg vs EMP		
SEM 0,5 mg vs DAP		
SEM 1 mg vs DAP		
SEM 0,5 mg vs WIL		
SEM 1 mg vs WIL		
SEM 0,5 mg vs SIT		
SEM 1 mg vs SIT		

* Kalkulacje przeprowadzono dla wariantu bez RSS. Ceny progowe w wariantach z RSS są jednakowe

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 20. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
H	Horyzont czasowy (50)	18
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
CH	Charakterystyka wyjściowa pacjentów (na podstawie badania SUSTAIN-6)	Charakterystyki pacjentów polskich z T2DM uzupełnione o SUSTAIN-6 (Tabela 4 w AE wnioskodawcy)
U-1	Użyteczności stanów zdrowia (Tabela 15 w AE wnioskodawcy)	Wartości minimalne dla spadków użyteczności przedstawione w Tabeli 16 w AE wnioskodawcy
U-2		Wartości maksymalne dla spadków użyteczności przedstawione w Tabeli 17 w AE wnioskodawcy
U-3	Użyteczność związana ze zmianą BMI (na podstawie Bagust 2005, Tabela 18 w AE wnioskodawcy)	Na podstawie Solli 2010
U-4	Użyteczność związana ze spadkiem BMI w 1. roku jak w kolejnych latach (na podstawie Bagust 2005, Tabela 18 w AE wnioskodawcy)	Na podstawie Boye 2022 (Tabela 19 w AE wnioskodawcy)
K-1		Koszty zmniejszone o 10% w stosunku do analizy podstawowej (Tabela 36 w AE wnioskodawcy)

⁵ 244 821 zł

K-2	Koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych (Tabela 32, Tabela 33, Tabela 34, Tabela 35 w AE wnioskodawcy)	Koszty zwiększone o 10% w stosunku do analizy podstawowej (Tabela 37 w AE wnioskodawcy)
S-1	Koszty leków z perspektywy NFZ (średnia z uwzględnieniem udziału populacji do 65 r.ż. i po ukończeniu 65 r.ż., Tabela 23, Tabela 26, Tabela 28, Tabela 29 w AE wnioskodawcy)	Koszty leków dla populacji do 65 roku życia (Tabela 23, Tabela 26, Tabela 28, Tabela 29 w AE wnioskodawcy)
S-2		Koszty leków dla populacji powyżej 65 roku życia (Tabela 23, Tabela 26, Tabela 28, Tabela 29 w AE wnioskodawcy)
E-1	Efektywność terapii (parametry efektywność dla komparatorów wyznaczone względem SEM 1 mg, Tabela 7, Tabela 9 w AE wnioskodawcy)	Parametry efektywność dla komparatorów wyznaczone względem SEM 0,5 mg (Tabela 7, Tabela 9 w AE wnioskodawcy)
E-2	Względna efektywność dla porównania SEM z EMP i DAP (na podstawie SUSTAIN-6, bez uwzględnienia STEP-2, Tabela 7 w AE wnioskodawcy)	Z uwzględnieniem STEP-2 (Tabela 7 w AE wnioskodawcy)
DPP4-1	Koszty SIT i WIL (średnia ze wszystkich preparatów (zarówno z MET jak i bez MET, Tabela 27 w AE wnioskodawcy)	Uwzględnione wyłącznie opakowania z MET (Tabela 27 w AE wnioskodawcy)
DPP4-2		Uwzględnione wyłącznie opakowania bez MET (Tabela 27 w AE wnioskodawcy)

W przypadku perspektywy NFZ, dla porównania SEM 0,5 mg vs EMP oraz SEM 0,5 mg vs DAP maksymalna wartość ICUR jest osiągana w scenariuszu [REDACTED]. Dla porównania SEM 0,5 mg vs WIL oraz SEM 0,5 mg vs SIT maksymalna wartość ICUR jest osiągana w scenariuszu [REDACTED]. Dla pozostałych pięciu porównań maksymalna wartość ICUR jest osiągana w scenariuszu [REDACTED].

W przypadku perspektywy NFZ + pacjenta, dla porównań SEM 0,5 mg vs EMP; SEM 0,5 mg vs DAP; SEM 1 mg vs DAP maksymalna wartość ICUR jest osiągana w scenariuszu [REDACTED]. W przypadku SEM 1 mg vs EMP maksymalna wartość ICUR jest osiągana w scenariuszu [REDACTED]. Dla pozostałych czterech porównań maksymalna wartość ICUR jest osiągana w scenariuszu [REDACTED].

W żadnym scenariuszu/perspektywie/porównaniu wartość ICUR nie przekroczyła wartości progu opłacalności. Najwyższa wartość ICUR została uzyskana z perspektywy NFZ + płatnika, w scenariuszu [REDACTED].

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 5. oraz w rozdziale A.3 w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wykonanych przez Wnioskodawcę PSA dotyczących prawdopodobieństwa efektywności kosztowej SEM w porównaniu z komparatorami.

Tabela 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Porównanie	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej SEM	
	Perspektywa NFZ (bez RSS*/z RSS)	Perspektywa wspólna (bez RSS*/z RSS)
SEM 0,5 mg vs EMP	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 1 mg vs EMP	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 0,5 mg vs DAP	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 1 mg vs DAP	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 0,5 mg vs WIL	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 1 mg vs WIL	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 0,5 mg vs SIT	[REDACTED]	[REDACTED]
SEM 1 mg vs SIT	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wartości w wariantach bez RSS zostały odczytane z wykresów znajdujących się w materiałach Wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Charakterystyka populacji przyjętej w modelu nie odpowiada bezpośrednio populacji objętej wnioskiem refundacyjnym
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.
Czy przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

1. Z uwagi na fakt, iż semaglutyd (Ozempic) jest obecnie refundowany w Polsce we wskazaniu: *Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [...]*, kluczowym celem analizy ekonomicznej powinno być wykazanie efektywności kosztowej terapii **w dodatkowej subpopulacji, wykraczającej poza obecnie wskazanie refundacyjne SEM.**

Wnioskowane wskazanie roku poszerza populację chorych o:

- pacjentów leczonych co najmniej 1 lekiem przeciwcukrzycowym,
- pacjentów z BMI w zakresie 27-30 kg/m²,
- pacjentów z HbA1c w zakresie 7,0% - 7,5%.

Tymczasem charakterystyka populacji przyjęta w modelu na podstawie badania SUSTAIN-6 jest znacznie szersza od powyższej subpopulacji. Wejściowe dane kliniczne przyjęte w modelu (m.in. BMI ok. 32,8 kg/m² oraz HbA1c ok. 8,7%, brak zawężenia odnośnie wcześniejszego leczenia) wskazują na populację o większym nasileniu zaburzeń metabolicznych niż wnioskowana. W takiej sytuacji rośnie ryzyko, że wyniki analizy ekonomicznej będą przeniesione na wnioskowaną subpopulację o łagodniejszym profilu ryzyka, co może prowadzić do przeszacowania bezwzględnych korzyści zdrowotnych i w konsekwencji do zbyt optymistycznej oceny opłacalności.

Agencja nie podważa przy tym zasadności uwzględnienia badań o szerszych kryteriach włączenia w zaistniałych okolicznościach braku badań przeprowadzonych wyłącznie w populacji wnioskowanej. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę, że Wnioskodawca zdecydował się ubiegać o objęcie refundacją w dodatkowej, ściśle określonej subpopulacji pacjentów – należy oczekiwać, aby przedstawione w analizie ekonomicznej dane w możliwie największym stopniu odzwierciedlały tę populację. Z tego względu, w piśmie wzywającym o uzupełnienie braków względem wymagań minimalnych, wnioskodawca został poproszony o dodatkowe dane umożliwiające identyfikację odsetka pacjentów spełniających kryteria wnioskowanej populacji, względem całości populacji badania rejestracyjnego, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c 7,0-7,5%, BMI 27-30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Uzupełnione przez Wnioskodawcę dane wskazują, że wyodrębniona subpopulacja wnioskowana – wykraczająca poza wskazanie refundacyjne – stanowi tylko ok. [] wszystkich pacjentów z badania SUSTAIN-6. W konsekwencji, końcowe wyniki tego badania nie są reprezentacyjne dla oszacowania efektów zdrowotnych wyodrębnionej subpopulacji wnioskowanej co ogranicza użyteczność decyzyjną analizy ekonomicznej w kontekście oceny zasadności rozszerzenia refundacji SEM.

2. Wnioskodawca opiera swoją analizę ekonomiczną na centralnym modelu PRIME T2D, w którym założono, że w ramach intensyfikacji leczenia pacjenci zaprzestają stosowania dotychczasowego leczenia i rozpoczynają leczenie z zastosowaniem insuliny bazowej w skojarzeniu z metforminą, a następnie stosują ten schemat do końca horyzontu analizy. Powyższe założenie nie odpowiada jednak polskiej praktyce klinicznej. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują, że w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia **zaleca się „dodatkowe włączenie jednego, a następnie drugiego leku z innej grupy, która nie była jeszcze u tego pacjenta stosowana, spośród: metforminy, agonisty GLP-1, inhibitora SGLT-2, podwójnego agonisty GIP/GLP, inhibitora DPP-4, pochodnych sulfonilomocznika, agonistów PPAR-γ lub insuliny. W sytuacji dalszego braku kontroli cukrzycy, zaleca się włączenie insulinoterapii prostej, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (o ile nie była wcześniej wdrożona), w połączeniu z dotychczas stosowanymi lekami”**. Z uwagi na niedostosowanie modelu do warunków polskich, wyniki analizy efektywności kosztowej należy traktować jako obarczone istotną niepewnością i z ograniczoną użytecznością decyzyjną.

3. Uwzględnione spadki użyteczności w modelu PRIME T2DM oraz przypisane im koszty odnoszą się przede wszystkim do powikłań związanych z samym przebiegiem cukrzycy typu 2 (zdarzenia sercowo-naczyniowe i mikronaczyniowe, choroby nerek, wzrost BMI), natomiast jako działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem uwzględniono wyłącznie łagodne i ciężkie epizody hipoglikemii. Istotnym zastrzeżeniem jest nieuwzględnienie w modelu pozostałych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem semaglutylu, w szczególności działań ze strony przewodu pokarmowego, które – zgodnie z ChPL Ozempic – występują u niemal 20% pacjentów i należą do najczęstszych przyczyn przerwania leczenia (3,9% dla dawki 0,5 mg oraz ok. 5% dla dawki 1,0 mg). Pominięcie powyższych danych może prowadzić do nieprawidłowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa terapii semaglutylem oraz do zawyżenia oszacowanych efektów zdrowotnych wnioskowanej technologii.

4. Konstrukcja modelu PRIME T2DM nie pozwalała prześledzenie metodologii i poprawności przeprowadzonych przez wnioskodawcę obliczeń, poczynając od danych wejściowych do końcowych wyników. W związku z powyższym, przeprowadzenie weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie było możliwe. Przeprowadzona weryfikacja danych wejściowych nie wykazała natomiast krytycznych ograniczeń i nieścisłości względem wartości zaimplementowanych do modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z powodów opisanych w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, pełna weryfikacja obliczeń w modelu nie była możliwa. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja w możliwym zakresie nie wykazała krytycznych ograniczeń. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy, obejmujący lata 2027-2028.

Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Office 365, umożliwiający obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwił również przeprowadzenie jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz istniejący

Aktualnie produkt leczniczy Ozempic jest finansowany w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

W związku z powyższym, w aktualnie ocenianym rozszerzonym wskazaniu, które dotyczy pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozumianym, jak wskazano powyżej) oraz: leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c 7,0-7,5% oraz z BMI 27-30 kg/m² wnioskodawca wskazuje na możliwość stosowania terapii: inhibitorami SGLT-2 (empagliflozyną i dapagliflozyną, pomijając kanagliflozynę - która również jest aktualnie refundowana w leczeniu cukrzycy typu 2) oraz inhibitorami DPP-4 (wildagliptyną i sitagliptyną).

Scenariusz nowy

Zakłada podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ozempic stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

Wnioskodawca w ramach scenariusza nowego założył podział populacji na grupę pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM oraz grupę pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM.

W przypadku części populacji docelowej, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM wnioskodawca przyjął upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci stosują MET oraz dodatkowo leki z grup: SU, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla SEM stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m², oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył łącząc dane raportowane przez NFZ w zakresie liczby pacjentów leczonych w związku z cukrzycą w Polsce i odsetków pacjentów stosujących określone kombinacje leków oraz dane literaturowe w zakresie niewystarczającej kontroli glikemii, nieprawidłowego BMI i występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wnioskodawca przyjął następujące kroki mające na celu oszacowanie liczebności populacji docelowej:

- oszacował liczbę dorosłych pacjentów stosujących leki przeciwcukrzycowe (hipoglikemizujące) – na podstawie danych z raportu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” na lata 2013-2018 oraz danych z bazy Zdrowe Dane z raportu „Świadczenia związane z cukrzycą” w latach 2018-2024;
- oszacował odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz odsetek pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym (hipoglikemizującym) – na podstawie danych z raportu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” z 2018 r.;
- oszacował odsetki pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną glikemią, tj. spełniających określone kryteria w zakresie HbA1c (zależnie od subpopulacji) – na podstawie danych z badania Witek 2012;
- oszacował odsetki pacjentów z nieprawidłowym BMI, tj. z nadwagą (BMI ≥ 27 kg/m²) lub otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²), zależnie od subpopulacji – na podstawie danych z badań Witek 2012 oraz ARETAEUS2;
- określił odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym – na podstawie danych z badania Witek 2012.

Biorąc pod uwagę rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej o chorych stosujących tylko jeden lek przeciwcukrzycowy oraz chorych stosujących co najmniej dwa leki przeciwcukrzycowe z BMI od 27 kg/m² do 30 kg/m² lub z HbA1c w zakresie od 7% do 7,5%, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej, wnioskodawca podzielił ją na trzy rozłączne subpopulacje:

- subpopulacja 1: pacjenci stosujący dokładnie jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- subpopulacja 2: pacjenci stosujący co najmniej 2 leki hipoglikemizujące, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI 27-30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- subpopulacja 3: pacjenci stosujący co najmniej 2 leki hipoglikemizujące, z HbA1c 7,0-7,5%, BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie liczebności populacji docelowej dla analizy podstawowej. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5. AWB wnioskodawcy.

Tabela 23. Podsumowanie liczebności populacji docelowej – analiza podstawowa

Populacja	I rok	II rok
Subpopulacja 1	453 185	458 555
Subpopulacja 2	72 817	73 680
Subpopulacja 3	64 697	65 464
Łącznie	590 699	597 699

Udziały w rynku

Udział SEM w scenariusz nowym wnioskodawca

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie udziałów poszczególnych leków dla scenariusza istniejącego oraz nowego. Szczegóły przedstawiono w rodz. 2.6. AWB wnioskodawcy.

Tabela 24. Udziały poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym

Grupa		Udział	Liczba pełnych rocznych terapii	
			I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Populacja docelowa		-	590 700	597 699
Grupa pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM				
SEM	Ogółem, w tym:			
	SEM 0,25 mg			
	SEM 0,5 mg			
	SEM 1 mg			
Inhibitory SGLT-2	Ogółem, w tym:			
	EMP			
	DAP			
Inhibitory DPP-4	Ogółem, w tym:			
	SIT			
	WIL			
MET				
Grupa pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM				
Scenariusz nowy				
Populacja docelowa		-	590 700	597 699
Grupa pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM				
SEM	Ogółem, w tym:			
	SEM 0,25 mg			
	SEM 0,5 mg			
	SEM 1 mg			
Inhibitory SGLT-2	Ogółem, w tym:			
	EMP			
	DAP			
Inhibitory DPP-4	Ogółem, w tym:			
	WIL			
	SIT			
MET				
Grupa pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM				

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty leków i testów paskowych. Ze względu na przyjęty horyzont analizy, zgodny z okresem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (2 lata) wnioskodawca odstąpił od uwzględnienia kosztów leczenia powikłań i działań niepożądanych, gdyż jego zdaniem oszczędności w tym zakresie będą mieć charakter długofalowy, wykraczający poza horyzont niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dotyczące cen i kosztów leków zawierających SEM.

Tabela 25. Ceny i koszty leków zawierających SEM

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]						
				Koszt dla pacjenta (30%) [zł]	Koszt dla NFZ (bez RSS) [zł]	Koszt dla NFZ (z RSS) [zł]	Koszt dla pacjenta (30%) [zł]	Koszt dla NFZ (bez RSS) [zł]	Koszt dla NFZ (z RSS) [zł]
Ozempic 0,25 mg									
Ozempic 0,5 mg									
Ozempic 1 mg									

Pozostałe szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.8. AWB wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wnioskodawca w ramach wyników analizy podstawowej uwzględnił SEM dostępny bezpłatnie dla pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. (w ramach kategorii D2). Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.2.-3.4. oraz aneksie A.1. AWB wnioskodawcy.

W ocenie analityków Agencji wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu leczniczego Ozempic dotyczy kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy poziomie odpłatności 30%. Decyzja Ministra Zdrowia dotycząca rozszerzenia dostępności refundacyjnej wnioskowanego leku jako przysługującego bezpłatnie dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia stanowi odrębną decyzję administracyjną, określoną w art. 43a ust. 2 ustawy o świadczeniach.

W związku z powyższym jako wyniki analizy podstawowej Agencja przyjęła wariant G1 analizy wrażliwości wnioskodawcy nieuwzględniający bezpłatnego SEM dla pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. (w ramach kategorii D2). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy – perspektywa NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]				
Koszty całkowite	-	-		
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM	-	-		
Koszty SEM	-	-		
Koszty pozostałe	-	-		
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM	-	-		

Scenariusz nowy [mln PLN]				
Koszty całkowite				
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM				
Koszty SEM				
Koszty pozostałe				
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM				
Koszty inkrementalne [mln PLN]				
Koszty całkowite	82,2	190,2		
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM				
Koszty SEM				
Koszty pozostałe				
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM				

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy – perspektywa wspólna)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]				
Koszty całkowite	-	-		
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM	-	-		
Koszty SEM	-	-		
Koszty pozostałe	-	-		
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM	-	-		
Scenariusz nowy [mln PLN]				
Koszty całkowite				
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM				
Koszty SEM				
Koszty pozostałe				
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM				
Koszty inkrementalne [mln PLN]				
Koszty całkowite	138,0	319,5		
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM				
Koszty SEM				
Koszty pozostałe				

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty w grupie pacjentów, w której obecna praktyka nie będzie zastępowana przez SEM				

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej – prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego (NFZ) wyniosą [] w I roku i [] w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz 82,2 mln zł w I roku i 190,2 mln zł w II roku w wariancie bez uwzględnienia RSS. Łączne wydatki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wyniosą natomiast [] w I roku i [] w II roku w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz o odpowiednio 138,0 mln zł i 319,5 mln zł w I i II roku w wariancie bez uwzględnienia RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: prognoza liczby dorosłych pacjentów stosujących leki przeciwcukrzycowe,
 - wariant B: odsetki pacjentów z nieprawidłowym BMI,
 - wariant C: odsetki pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant D: odsetek pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. (wpływ na udziały SEM w scenariuszu nowym),
 - wariant E: skłonność do współpłacenia za SEM w grupie pacjentów poniżej 65 r.ż. (wpływ na udziały SEM w scenariuszu nowym),
 - wariant F: udziały inhibitorów SGLT-2 i DPP-4 w scenariuszu istniejącym w grupie pacjentów, w której obecna praktyka będzie zastępowana przez SEM,
- parametry kosztowe:
 - wariant G: brak uwzględnienia bezpłatnego SEM dla pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż.,
 - wariant H: koszty SGLT-2 z uwzględnieniem leków generycznych dla DAP.

W przypadku perspektywy NFZ []

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Analiza wrażliwości z perspektywy NFZ (z uwzględnieniem RSS)

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa – wg wnioskodawcy	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
G1 – analiza podstawowa wg analityków Agencji	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				

C1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
C2	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
D1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
E1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
F1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
F2	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
H1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				

W przypadku perspektywy wspólnej, skrajnie minimalne wyniki inkrementalne zaobserwowano w wariancie

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Analiza wrażliwości z perspektywy wspólnej (z uwzględnieniem RSS)

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy [mln zł]		Wydatki inkrementalne [mln zł]	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa – wg wnioskodawcy	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
G1 – analiza podstawowa wg analityków Agencji	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
C2	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
D1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
E1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				

F1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
F2	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				
H1	Wydatki na SEM				
	Wydatki całkowite				

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy NFZ oraz wspólnej w wariancie bez RSS przedstawiono w załączniku A.2.3. AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowanie liczby pacjentów spełniających jednocześnie wszystkie kryteria kwalifikacji (HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m ² , bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe oraz brak spełnienia obecnych kryteriów refundacyjnych) może być obarczone znaczną niepewnością z uwagi na ograniczoną dostępność szczegółowych danych epidemiologicznych i rzeczywistych danych klinicznych w Polsce.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Według analityków Agencji przyjęty w analizie dwuletni horyzont czasowy jest niewystarczający do oceny wpływu na budżet w warunkach docelowej stabilizacji udziałów rynkowych po wprowadzeniu nowej technologii.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów modelu, przedstawionych w rozdziale 6.2.2. Wyniki analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet zweryfikowano poprzez ocenę systemowej zasadności przyjętych założeń oraz weryfikację struktury i obliczeń modelu dostarczonego przez wnioskodawcę.

AWB wnioskodawcy opiera się głównie na danych z badań klinicznych, które nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistego stosowania terapii, adherencji pacjentów ani wzorców leczenia w polskich warunkach.

Oszacowanie odsetka pacjentów spełniających kryteria $HbA1c \geq 7,0\%$ oraz $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ w AWB wnioskodawcy oparto na danych pochodzących z badań Witek 2012 oraz ARETAEUS2, które zostały przeprowadzone kilkanaście lat temu. Dane te mogą nie odzwierciedlać aktualnej charakterystyki populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce, w szczególności w zakresie kontroli glikemii, rozpowszechnienia nadwagi i otyłości oraz obecnych standardów terapeutycznych. W konsekwencji oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia może być obarczone niepewnością. Źródła danych wykorzystane do oszacowania odsetka pacjentów spełniających kryteria $HbA1c$ i BMI cechują się ograniczoną aktualnością, co zwiększa niepewność dotyczącą wielkości populacji docelowej.

Ponadto oszacowanie liczby pacjentów spełniających jednocześnie wszystkie kryteria kwalifikacji ($HbA1c \geq 7,0\%$, $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe oraz brak spełnienia obecnych kryteriów refundacyjnych) może być obarczone znaczną niepewnością z uwagi na ograniczoną dostępność szczegółowych danych epidemiologicznych i rzeczywistych danych klinicznych w Polsce. Istnieje ryzyko trudności w jednoznacznym wyodrębnieniu pacjentów niespełniających aktualnych kryteriów refundacyjnych, co może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania populacji kwalifikującej się do leczenia.

Dodatkowo założenie przez wnioskodawcę niezmiennego odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 może skutkować niedoszacowaniem populacji docelowej oraz wpływu refundacji na wydatki NFZ w kolejnych latach analizy.

Wnioskodawca założył w AWB, że odsetek pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym będzie odpowiadał populacji z chorobą wieńcową, chorobą naczyń mózgowych oraz chorobą naczyń obwodowych. Uwzględnienie odsetków wyłącznie dla ww. powikłań cukrzycowych nie jest zgodne z ocenianym wskazaniem, bowiem bardzo 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu cukrzycy typu 2 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ozempic, semaglutide. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 warunkowych / z ograniczeniami oraz 1 rekomendację (niemiecka), w której wskazano, iż nie udowodniono dodatkowej korzyści leku semaglutyd w zestawieniu z terapiami porównawczymi.

W odnalezionych rekomendacjach populacje były szersze niż populacja aktualnie wnioskowana, obejmowały:

- ogólną populację pacjentów z cukrzycą typu 2,
- populację osób dorosłych z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń,
- pacjentów, u których terapia jednym innym lekiem obniżającym poziom glukozy (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (Ozempic w ramach terapii 2-lekowej);
- pacjentów, u których terapia co najmniej 2 innymi lekami (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (Ozempic w ramach terapii 2-lekowej).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Ozempic (semaglutyd)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMiT 2021 (Polska)	cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących ≥ 2 doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu ≥ 1 doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym	Rekomendacja pozytywna warunkowa 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 najtańszymi z inhibitorów SGLT2.
HAS 2025 (Francja)	Cukrzyca typu 2	Rekomendacja pozytywna Dotyczy ona jedynie leczenia dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń: • jako terapia skojarzona z metforminą; • jako potrójna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem; • jako potrójna terapia z metforminą i insuliną bazalną. Wskazano na umiarkowany stosunek skuteczności do działań niepożądanych. Ozempic (semaglutyd), uwzględniając poziom przedstawionych dowodów, nie powinien być faworyzowany w swojej klasie leków. Ozempic prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. Wskazano rekomendowany poziom refundacji: 30%.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA AMC 2024 (Kanada)	Cukrzyca typu 2	Rekomendacja pozytywna warunkowa Inhibitory SGLT2 i agonści GLP-1 wykazały skuteczność kliniczną w punktach końcowych uznanych przez Komitet Ekspertów (Formulary Management Expert Committee, FMEC) za istotne. Jednak ze względu na różnice w kosztach, inhibitory SGLT2 powinny być priorytetowo stosowane w porównaniu z agonistami GLP-1 u dorosłych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 po nieskutecznej kontroli metforminą lub przy przeciwwskazaniach lub nietolerancji metforminy, chyba że koszt planu lekowego na pacjenta dla agonisty GLP-1 nie przekracza kosztu najtańszego inhibitora SGLT2.
G-BA / IQWiG 2025 (+ 2021) (Niemcy)	Cukrzyca typu 2	Rekomendacja aktualizująca rekomendacji G-BA z 2021 r. Ocenę prowadzono z uwzględnieniem następujących subpopulacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: • Monoterapia: pacjenci, u których dieta i ćwiczenia są niewystarczające, a stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania (komparator: pochodne sulfonilomocznika); • Terapia 2-lekowa: pacjenci, u których terapia jednym innym lekiem obniżającym poziom glukozy (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (komparator: metformina + pochodne sulfonilomocznika lub metformina + empagliflozyna lub metformina + liraglutyd lub insulina ludzka); • Terapia 3-lekowa lub więcej: pacjenci, u których terapia co najmniej 2 innymi lekami (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (komparator: insulina ludzka + metformina lub insulina ludzka + empagliflozyna lub insulina ludzka + liraglutyd lub sama insulina ludzka); • Terapia z insuliną: pacjenci, u których terapia insuliną (z innym lekiem lub bez), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (komparator: optymalizacja schematu insuliny ludzkiej, ewentualnie + metformina, empagliflozyna lub liraglutyd) Główny wniosek w obu analizach był spójny: nie udowodniono dodatkowej korzyści leku semaglutyd w zestawieniu z terapiami porównawczymi dla żadnej z analizowanych podgrup wskazań. Powodem był brak przedstawienia badań bezpośrednio porównujących semaglutyd z komparatorami dla żadnego ze schematów leczenia <u>Uzasadnienie</u> Pojawienie się nowych danych naukowych dla semaglutyd w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, związanych z zakończeniem badania PIONEER 6.
PBAC 2019 i 2021 (Australia)	Cukrzyca typu 2	Rekomendacja pozytywna • 2019 r.: PBAC zalecił wprowadzenie na listę wymagającą zatwierdzenia przez władze (streamlined) semaglutyd w leczeniu pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako terapię podwójną w połączeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem, gdy którykolwiek z tych leków jest przeciwwskazany lub nietolerowany; lub terapię potrójną w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem. Zalecenie PBAC dotyczące wpisania na listę opierało się na minimalizacji kosztów w porównaniu z dulaglutidem. • 2021 r.: PBAC zaleciła rozszerzenie istniejącego wykazu semaglutyd o leczenie cukrzycy typu 2 w połączeniu z insuliną i metforminą, chyba że jest to przeciwwskazane lub nieskuteczne. Zalecenie PBAC dotyczące wpisania semaglutyd na listę leków refundowanych opierało się, m.in. na jego ocenie, że opłacalność semaglutyd (zarówno 0,5 mg, jak i 1,0 mg) podawanego raz w tygodniu w ramach żądanych ograniczeń byłaby akceptowalna, gdyby koszt niego został zminimalizowany w porównaniu z dulaglutidem 1,5 mg podawanym raz w tygodniu.
SMC 2019 (Szkocja)	Cukrzyca typu 2	Rekomendacja pozytywna, z ograniczeniami SMC zaakceptowało semaglutyd do ograniczonego stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Akceptacja została ograniczona do stosowania semaglutyd jako uzupełnienia innych doustnych leków na cukrzycę lub jako dodatkowego leku w terapii insuliną.

Na stronie NICE⁶ odnaleziono informację o trwającej ocenie dotyczącej semaglutyd w leczeniu cukrzycy typu 2, bez wskazania planowanej daty publikacji rekomendacji.

⁶ [Project information | Semaglutide for treating type 2 diabetes \[ID1450\] | Guidance | NICE](#) (data dostępu: 29.04.2026 r.)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Prezentacja leku Ozempic	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	1 mg	Tak	Tak	Refundacja u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii z wykorzystaniem metforminy i SGLT-2 oraz w skojarzeniu z SGLT2i u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m ² . Brak ograniczenia ze względu na BMI w populacji pacjentów z miażdżycową chorobą układu krążenia (ASCVD) lub ryzykiem ASCVD. Pacjenci z indywidualnym celem poziomu HbA1c do osiągnięcia.			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Belgia	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po nieskuteczności terapii metforminą u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m ² oraz HbA1c $\geq 7,5\%$. Brak terapii skojarzonej z SGLT-2, DPP-4 lub innym analogiem GLP-1.			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Bułgaria	1 mg	Tak	Nie	Nie dotyczy			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Chorwacja	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia dwoma doustnymi lekami); terapia skojarzona z SGLT2; u pacjentów z HbA1c $\geq 7\%$ oraz BMI ≥ 30 kg/m ² lub BMI ≥ 28 kg/m ² u pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową.			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Cypr	1 mg	Tak	Nie	Nie dotyczy			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Czechy	1 mg	Tak	Tak	1) Refundacja w terapii skojarzonej z metforminą i sulfonilomocznikiem u pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli glikemii, definiowanej jako HbA1c < 60 mmol/mol przy stosowaniu maksymalnych tolerowanych dawek preparatów doustnych (w tym gliptyn i TZD) przez co najmniej 3 mies., u pacjentów z otyłością II stopnia lub wyższego, definiowana jako BMI ≥ 35 kg/m ² 2) Refundacja w terapii skojarzonej z analogiem insuliny bazowej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym wydzielaniem insuliny, u których stosowanie połączenia co najmniej jednego doustnego leku przeciwcukrzycowego			
	0,5 mg						
	0,25 mg						

Państwo	Prezentacja leku Ozempic	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji		Instrumenty dzielenia ryzyka
				z analogiem insuliny bazowej (insulina detemir, insulina glargine, insulina degludec) w dawce dobowej co najmniej 20 jednostek przez co najmniej 3 miesiące wraz z leczeniem zgodnie ze schematem leczenia nie doprowadziło do zadowalającej kompensacji cukrzycy, definiowanej jako poziom HbA1c <60 mmol/mol.			
Dania	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po nieskuteczności terapii doustnej, w tym inhibitorów SGLT-2 lub inhibitorów DPP-4, do decyzji lekarza			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Estonia	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po nieskuteczności 3 terapii doustnych u pacjentów z BMI≥30 kg/m ² ; terapia skojarzona z SGLT2; terapia skojarzona z insuliną			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Finlandia	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po nieskuteczności terapii 1 lekiem doustnym lub insuliną bazową u pacjentów z BMI≥30 kg/m ²			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Francja	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub z metforminą i insuliną u pacjentów z BMI≥30 kg/m ² i HbA1c≥8%			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Grecja	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w pierwszej linii leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym lub chorobą sercowo-naczyniową oraz refundacja w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii metforminą (w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym)			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Hiszpania	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w drugiej linii leczenia; w terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi u pacjentów z BMI≥30 kg/m ² ; brak refundacji w monoterapii			
	0,5 mg						
	0,25 mg						
Holandia	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po niepowodzeniu terapii dwoma lekami doustnymi (metforminą i pochodną sulfonilomocznika) lub insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą, u pacjentów z BMI≥30 kg/m ² ; bez ograniczeń w zakresie BMI w terapii skojarzonej z inhibitorami SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy wysokiego			
	0,5 mg						
	0,25 mg						

Państwo	Prezentacja leku Ozempic	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
				ryzyka; bez ograniczeń w zakresie BMI w terapii skojarzonej z inhibitorem SGLT-2 i metforminą		
Irlandia	1 mg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Islandia	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi po niepowodzeniu terapii metforminą (refundacja ogólna) lub refundacja według uznania lekarza po niepowodzeniu terapii metforminą		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Liechtenstein	1 mg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Litwa	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w trzeciej linii leczenia; terapia trójkowa w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem u pacjentów z HbA1c $\geq$ 7,5% i BMI $\geq$ 30 kg/m ²		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Luksemburg	1 mg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Łotwa	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem trzech leków doustnych (metformina + pochodna sulfonilomocznika + inhibitor DPP-4 lub inhibitor SGLT-2 lub pioglitazon) u pacjentów z BMI $\geq$ 30 kg/m ² i HbA1c $\geq$ 7%		
	0,5 mg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
	0,25 mg	Tak	Tak	Refundacja po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem trzech leków doustnych (metformina + pochodna sulfonilomocznika + inhibitor DPP-4 lub inhibitor SGLT-2 lub pioglitazon) u pacjentów z BMI $\geq$ 30 kg/m ² i HbA1c $\geq$ 7%		
Malta	1 mg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Niemcy	1 mg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
	0,5 mg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
	0,25 mg					

Państwo	Prezentacja leku Ozempic	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w drugiej linii leczenia w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika i/lub insuliną bazową		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Portugalia	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w drugiej i trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu terapii metforminą u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m ² ; terapia skojarzona z SGLT-2; terapia skojarzona z insuliną bazową		
	0,5 mg		Nie	Nie dotyczy		
	0,25 mg		Tak	Refundacja w drugiej i trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu terapii metforminą u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m ² ; terapia skojarzona z SGLT-2 lub insuliną bazową		
Rumunia	1 mg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
	0,5 mg					

Państwo	Prezentacja leku Ozempic	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	0,25 mg					
Słowacja	1 mg	Tak	Tak	Refundacja wskazana u pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, lub w skojarzeniu z insuliną (± metformina i/lub pochodna sulfonilomocznika), jeśli wcześniejsze leczenie przez co najmniej sześć miesięcy maksymalnymi tolerowanymi dawkami doustnych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny nie przyniosło zadowalającego wyrównania metabolicznego (HbA1c >7% zgodnie ze standardem DCCT); terapia skojarzona z MET lub z MET i/lub SU i/lub insuliną bazową		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Słowenia	1 mg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Szwajcaria	1 mg	Tak	Nie	Nie dotyczy		
	0,5 mg					
	0,25 mg	Nie				
Szwecja	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po niepowodzeniu terapii pochodną sulfonilomocznika, metforminą lub insuliną lub gdy stosowanie tych leków nie jest odpowiednie		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Węgry	1 mg	Tak	Tak	Refundacja po nieskuteczności co najmniej 3-miesięcznej terapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u pacjentów z HbA1c ≥ 7%; terapia skojarzona z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika lub w terapii trójkowej u pacjentów z HbA1c ≥ 7%		
	0,5 mg					
	0,25 mg					
Włochy	1 mg	Tak	Tak	Refundacja w pierwszej linii leczenia u pacjentów z HbA1c ≥ 7%		
	0,5 mg					
	0,25 mg					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ozempic (semaglutyd) jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 3 refundowane są nie wszystkie z aktualnie wnioskowanych dawki leku (Łotwa, Niemcy, Portugalia).

W 3 krajach finansowanie dotyczy całego zarejestrowanego wskazania (tj. zgodnie z ChPL), natomiast w pozostałych krajach finansowanie jest ograniczone (w różnych zakresach,). W 2 krajach lek Ozempic jest refundowany w zbliżonej populacji do aktualnie wnioskowanej: m.in. u pacjentów z HbA1c ≥ 7% oraz BMI ≥ 30 kg/m² lub BMI ≥ 28 kg/m² u pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (Chorwacja) oraz pacjenci bez ograniczeń w zakresie BMI w terapii skojarzonej z inhibitorami SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupy wysokiego ryzyka; bez ograniczeń w zakresie BMI w terapii skojarzonej z inhibitorem SGLT-2 i metforminą (Holandia).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza Problemu Decyzyjnego	Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, nadwagą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting. Wersja 2.0; Kraków 23.03.2026.
Analiza Kliniczna	Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, nadwagą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza kliniczna. HTA Consulting. Wersja 2.0; Kraków 27.03.2026.
Analiza ekonomiczna	Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, nadwagą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting. Wersja 2.0; Kraków 24.03.2026.
Analiza Wpływu na Budżet	Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, nadwagą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting. Wersja 2.0; Kraków 24.03.2026.
Uzupełnienia ws. minimalnych wymagań	Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.: Odpowiedź na pismo AOTMiT ws. niespełnienia minimalnych wymagań z dnia 16 lutego 2026 r. (znak: OTAP.4130.2.2026.2.DD)
Badania pierwotne i wtórne	
DECLARE-TIMI 58	Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, et al. (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> 380(4):347–357.
EMPA-REG OUTCOME	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> 373(22):2117–2128.
Inzucchi 2024	Inzucchi SE, Tan X, Liang Y, Yedigarova L, Xie L, Havenon A de. (2025) Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and ASCVD Initiating Once-Weekly Semaglutide vs DPP-4is in the USA. <i>Diabetes Ther</i> 16(2):187–203.
Ma 2023	Ma H, Lin Y-H, Dai L-Z, Lin C-S, Huang Y, Liu S-Y. (2023) Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 13(3):e061807.
Nong 2025	Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, Gao Y, Agarwal A, Macdonald H, Zou X, Millard T, Schnell O, Marx N, Brosius FC, McDonald S, et al. (2025) Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ</i> 390:e083039.
SUSTAIN-2	Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, Chow F. (2017) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i> 5(5):341–354.
SUSTAIN-6	Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T. (2016) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>New England Journal of Medicine</i> 375(19):1834–1844.
Tan 2024	Jódar E, Michelsen M, Polonsky W, Réa R, Sandberg A, Vilsbøll T, Warren M, Harring S, Ziegler U, Bain S. (2020) Semaglutide improves health-related quality of life versus placebo when added to standard of care in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk (SUSTAIN 6). <i>Diabetes Obes Metab</i> 22(8):1339–1347.
Tan 2025	Tan X, Liang Y, Gamble C, King A. (2024) Durability of Effectiveness Between Users of Once-Weekly Semaglutide and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors (DPP-4i) in US Adults with Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Ther</i> 15(2):427–445.
Zhang 2022	Tan X, Harton J, Gutierrez C, Liang Y, Xie L, Muhammad C, Swift C, Havenon A de. (2025) Comparative effectiveness of OW GLP-1 RAs and other glucose-lowering therapies among Medicare beneficiaries with T2D and ASCVD. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 229(112473):1–9.
	Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, Chien C, Huang W, Fu X, Xiao Y, Fu Q, Wang S, Zhao J. (2022) Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 21(1):232.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACP 2024	Qaseem A, et al.: Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med</i> 2024. 177(5):658–666.
ADA 2026	American Diabetes Association: Standards of Care in Diabetes – 2026. <i>Diabetes Care</i> ; January 2026, volume 49, supplement 1
ADA EASD 2022	Davies MJ, et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> (2022) 65:1925–1966. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2
AOTMiT 2021	AOTMiT. 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 $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.
CDA 2024	Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults—2024 Update. <i>Can J Diabetes</i> 48 (2024) 415e424.
CDA AMC 2024	Updated CADTH Reimbursement. Recommendations From a Streamlined Drug Class or Therapeutic Review. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. Streamlined Drug Class Review; March 7, 2024
ESC 2023	2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). <i>European Heart Journal</i> (2023) 44, 4043–4140 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
G-BA / IQWiG 2021	Resolution of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredient Semaglutide (Diabetes mellitus Type 2) according to Section 35a SGB V of 15 April 2021.
G-BA / IQWiG 2025	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) and Annex XIIa – Naming of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a, paragraph 3, sentence 4 SGB V: Semaglutide (type 2 diabetes mellitus) (amendments to Annexes XII and XIIa) of 20 March 2025
HAS 2025	HAS: semaglutide OZEMPIC 0.5 mg and 1 mg. Solution for injection in pre-filled pen. Inclusion on list: First listing. Range supplement. Adopted by the Transparency Committee on 27 August 2025
IDF 2025	International Diabetes Federation. IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes – 2025. https://idf.org/t2d-cpr-2025
NHMRC 2024	Australian Government National Health and Medical Research Council. (2024) Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes.
NICE 2026	Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline Published: 2 December 2015. Last updated: 18 February 2026 www.nice.org.uk/guidance/ng28
PBAC 2019	PBAC. (2019) NOVEMBER 2019 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-11/positive-recommendations-11-2019.docx.pdf
PBAC 2021	PBAC. (2021) PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MARCH 2021 PBAC MEETING. Dostęp: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf
PTD 2025	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2025. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Curr Top Diabetes</i> , 2025; 5 (1)
RACGP 2025	RACGP: Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. Last updated: 21.08.2025
SMC 2019	SMC. (2018) Semaglutide 0.25mg, 0.5mg and 1mg solution for injection in pre-filled pen (Ozempic®). Dostęp: https://scottishmedicines.org.uk/media/4009/semaglutide-ozempic-final-nov-2018-amended-070119-for-website.pdf

Pozostałe publikacje

ARETAEUS2	Bała MM, Płaczekiewicz-Jankowska E, Leśniak W, Topór-Mądry R, Jankowski M, Grzeszczak W, Sieradzki J, Under The Patronage Of Diabetes Poland FTASG. (2014) Leczenie i spełnianie celów leczenia u polskich chorych na cukrzycę typu 2 od ponad 10 lat — wyniki badania ARETAEUS2-Grupa. Endokrynologia Polska 65(3):158–168. https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.2014.0022/27151 [data dostępu: 07.05.2026 r.]
ChPL Ozempic	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozempic (data ostatniej aktualizacji: 22.04.2026 r.)
NFZ o zdrowiu – cukrzyca 2019	NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. 2019 https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca [data dostępu: 07.05.2026 r.]
Świadczenia związane z cukrzycą 2018-2024	Świadczenia związane z cukrzycą. Informacje o epidemiologii rejestrowanej oraz leczeniu cukrzycy. Zdrowe dane. https://dane.gov.pl/pl/dataset/4386.wykaz-swiadczeniodawcow-na-terenie-polski-realizuj [data dostępu: 07.05.2026 r.]
Witek 2012	Witek, P. W., Wołkow, P., Stancel-Możwiłło, J., Wojtyczek, K., Sieradzki, J. and Małecki, M., 2012, 'The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study', Clinical Diabetology, vol. 1, no. 1, pp. 3–11, doi:10.5603/cd.18646. https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/18646/14665# [data dostępu: 07.05.2026 r.]