



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leku

**Komboglyze  
(saksagliptyna + metformina)  
w dwulekowej i trójlekowej terapii  
doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-5/2015

Data ukończenia: 30.03.2015 r.

## Wykaz skrótów

<p><b>Agencja / AOTMiT</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p><b>AE</b> – Analiza Ekonomiczna</p> <p><b>AEs</b> – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)</p> <p><b>AKL</b> – Analiza Kliniczna</p> <p><b>APD</b> – Analiza Problemu Decyzyjnego</p> <p><b>AR</b> – Analiza Racjonalizacyjna</p> <p><b>AWA</b> – Analiza Weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>AWB</b> – Analiza Wpływu na Budżet</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>DDD</b> – zdefiniowana dawka dzienna (ang. defined daily dose)</p> <p><b>EMA</b> – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)</p> <p><b>FAS</b> – populacja obejmująca pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. full analysis set)</p> <p><b>FDA</b> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)</p> <p><b>GLI</b> – glimepiryd</p> <p><b>GPZ</b> – glipezzyd</p> <p><b>IFG</b> – nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. Impaired Fasting Glucose)</p> <p><b>IGT</b> – nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. Impaired Glucose Tolerance)</p> <p><b>ITT</b> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat analysis)</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>LIR</b> – liraglutyd</p> <p><b>LSM</b> – zmiana stylu życia (ang. life style modification)</p> <p><b>OGTT</b> – Doustny Test Tolerancji Glukozy (ang. Oral Glucose Tolerance Test)</p> <p><b>PLC</b> – placebo</p> <p><b>PPS</b> – populacja FAS z wyłączeniem poważnych naruszeń protokołu badania</p> <p><b>PTD</b> – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</p> <p><b>QALY</b> – (ang. quality adjusted life-years) lata życia skorygowane o jakość</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RP</b> – Rada Przejrzystości</p> <p><b>SAEs</b> – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)</p> <p><b>SIT</b> – sitagliptyna</p> <p><b>T2DM</b> – cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)</p> <p><b>Technologia</b> – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><b>TZD</b> – tiazolidinediony</p> <p><b>Ustawa o świadczeniach</b> – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p><b>Ustawa o refundacji</b> – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p><b>ZN</b> – zdarzenia niepożądane</p>
---

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) 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 2014, poz.782 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca Pharma Poland 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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (AstraZeneca Pharma Poland 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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>7</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	8
2.3. Problem zdrowotny.....	9
2.4. Wnioskowana technologia medyczna .....	13
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	13
2.4.2. Status rejestracyjny .....	13
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	17
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	18
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	18
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy .....	18
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	18
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	19
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	20
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	23
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	26
3.3.2.1. Badania bezpośrednie .....	26
3.3.2.2. Porównanie pośrednie .....	28
3.3.3. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności .....	29
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
3.3.4.1. Porównanie bezpośrednie .....	30
3.3.4.2. Porównanie pośrednie .....	32
3.3.5. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa .....	33
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>36</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	37
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	41

---

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
4.4.2. Obliczenia własne Agencji.....	44
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>46</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	48
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	48
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	50
<b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>51</b>
<b>7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>52</b>
<b>8. Opinie ekspertów.....</b>	<b>54</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>55</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>57</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>61</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>64</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

- 20.01.2015 r.; PLR.4600.132(1).2015.MS
- 20.01.2015 r.; PLR.4600.131(1).2015.MS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane, kod EAN: 5909990916641  
Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane, kod EAN: 5909990916696
- Wnioskowane wskazanie:  
„w dwulekowej terapii doustnej:
  - kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;w trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika:
  - kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach”

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- (dawka 2,5 mg + 850 mg)
- (dawka 2,5 mg + 1000 mg)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
S151, 85 Södertälje, Sweden

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismami z dnia 20.01.2015 r., znak PLR.4600.131(1).2015.MS oraz PLR.4600.132(1).2015.MS, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5mg / 850 mg; 60 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990916641**
- **Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5 mg / 1000 mg; 60 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990916696.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu:

- „w dwulekowej terapii doustnej: kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;
- w trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika: kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 25.02.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-5/GN/2015, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 26.02.2015 r., znak PLR.4600.131.(2).2015.MS, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 17.03.2015 r., pismem znak PLR-4600.131(3).2015.MS, Minister Zdrowia przekazał do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]; Warszawa; grudzień 2014
- Analiza kliniczna „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]; Warszawa; grudzień 2014
- Analiza ekonomiczna „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]; Warszawa; grudzień 2014,
- Analiza wpływu na system ochrony „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]; Warszawa, grudzień 2014,
- Analiza racjonalizacyjna „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]; Warszawa, grudzień 2014,
- Uzupełnienie do raportu HTA „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]; Warszawa, marzec 2015, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.131.(2).2015.MS

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia) – w AKL wnioskodawcy dokonano porównania

z insuliną glargine, dla której wskazane dowody skuteczności leczenia są niezgodne z kryteriami refundacyjnymi tej technologii.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Komboglyze nie był do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Poniżej przedstawiono Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa Agencji, dotyczące produktu leczniczego zawierającego saksagliptynę (Onglyza).

**Tabela 1. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) (kod EAN: 5909990729357) we wskazaniu:</p> <p>1) dwulekowa terapia doustna, w skojarzeniu z [REDAKTOWANE];</p> <p>2) trójkowa terapia doustna, w skojarzeniu z: [REDAKTOWANE],</p> <p>w ramach [REDAKTOWANE] wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością [REDAKTOWANE] przy wskazaniach do wprowadzenia wnioskowanych schematów terapeutycznych, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Rada nie akceptuje zaproponowanego [REDAKTOWANE] w jego aktualnej postaci i wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójkowej – nie będą znacząco rosły, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta w stosunku do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990729357, jako składnik dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii,</li> <li>• pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe,</li> </ul> <p>lub jako składnika trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna) (...) w ramach nowej, wspólnej dla inhibitorów DPP-4, grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością 30%, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> <p>Prezes Agencji uważa proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający oraz wskazuje na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójkowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Onglyza (saksagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych (zawał, udar, niedokrwienie kończyny).”</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Saksagliptyna należy do grupy leków działających poprzez układy inkretynowe, o udowodnionym efekcie hipoglukemizującym, z których dwa preparaty (eksenatyd i liraglutyd) były uprzednio zakwalifikowane do finansowania z 50% odpłatnością. W odróżnieniu od poprzednio rekomendowanych leków z grupy inkretyn, wnioskowany preparat jest stosowany doustnie.”</p>

Agencja wydała stanowiska (stanowiska RK/RP oraz/lub rekomendacje Prezesa) również wobec produktów leczniczych zawierających w składzie inne, niż saksagliptyna, inhibitory DPP-4, tj. Galvus (wildagliptyna),



Januvia (sitagliptyna), Xelevia (sitagliptyna), Ristaben (sitagliptyna), Trajenta (linagliptyna) oraz Eucreas (wildagliptyna/metformina), Ristfor (sitagliptyna/metformina), Janumet (sitagliptyna/metformina).

Najnowsze stanowiska Agencji wobec finansowania ze środków publicznych ww. produktów leczniczych są pozytywne, jednak w większości z zastrzeżeniami dotyczącym zbyt wysokich cen leków. Wyjątek stanowi produkt leczniczy Trajenta – Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie leku ze środków publicznych, głównie ze względu na brak/niewielką przewagę linagliptyny nad stosowanymi do tej pory terapiami oraz niewystarczający instrument dzielenia ryzyka.

## 2.3. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg. ICD-10:

- E10 – Cukrzyca typu 1
- **E11 – Cukrzyca typu 2**
- E12 – Cukrzyca związana z niedożywieniem
- E13 – Inne określone postacie cukrzycy
- E14 – Cukrzyca nieokreślona

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu. [Moczulski 2010]

### Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii różnią się istotnie w zależności od typu cukrzycy. W Stanowisku Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2015) znajduje się etiologiczna klasyfikacja cukrzycy, oparta na podziale wprowadzonym przez WHO:

1. Cukrzyca typu 1
  - autoimmunologiczna,
  - idiopatyczna.
2. Cukrzyca typu 2
3. Inne specyficzne typy cukrzycy
  - genetyczne defekty czynności komórki β,
  - genetyczne defekty działania insuliny,
  - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki,
  - endokrynopatie,
  - leki i substancje chemiczne,
  - infekcje,
  - rzadkie postacie cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,
  - inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą.
4. Cukrzyca ciążowa

Typ 1 cukrzycy jest schorzeniem z autoagresji. Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy, powodujący współistnienie insulinooporności i zaburzeń wydzielania insuliny. Jak do tej pory nie zostało do końca wyjaśnione, co powoduje indukcję tych zaburzeń, jednak zakłada się, że mogą mieć na nie wpływ predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna). [PTD 2015; Szczeklik 2014]

### Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Przewiduje się, że w 2030 r. na świecie będzie ok. 360 mln osób z cukrzycą. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach

wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Tzw. cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana). [Szczeklik 2014]

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). [Moczulski 2010]

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) spowodowana jest przez powikłania sercowo-naczyniowe. [Szczeklik 2014]

### Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są zróżnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi.

Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, i senność, wielomocz, nadmierne pragnienie oraz spadek masy ciała. Objawy te pojawiają się znacznie częściej u osób z cukrzycą typu 1, niż typu 2, podobnie jak kwasica i śpiączka ketonowa. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2. [Szczeklik 2014]

### Diagnostyka

W cukrzycy typu 2, inaczej niż w cukrzycy typu 1, przez wiele lat przed pojawieniem się objawów utrzymują się podwyższone stężenia glukozy. Mimo braku objawów klinicznych podwyższone stężenie glukozy zwiększa ryzyko późnych powikłań cukrzycy. W tym bezobjawowym okresie cukrzycę rozpoznaje się na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi na czczo lub za pomocą testu doustnego obciążenia glukozą.

Rozpoznanie cukrzycy stawia się na podstawie wartości glikemii. U dorosłych pacjentów schemat diagnostyki cukrzycy opiera się na trzech kryteriach:

- Glikemia na czczo (8 godzin bez jedzenia)  $\geq 126$  mg/dl (dwa wyniki z różnych dni);
- Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu  $\geq 200$  mg/dl;
- Stężenie glukozy  $\geq 200$  mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

Kryteria te nie dotyczą kobiet w ciąży. W przypadku cukrzycy ciążowej rozpoznania dokonuje się na podstawie doustnego testu obciążenia 75 mg glukozy. Według WHO do kryteriów rozpoznania zalicza się glikemia na czczo  $\geq 100$  mg/dl lub glikemia po 2 godzinach  $\geq 140$  mg/dl. [Moczulski 2010]

W zaleceniach American Diabetes Association w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA<sub>1c</sub> (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA<sub>1c</sub> wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA<sub>1c</sub> wynosi 5,7-6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA<sub>1c</sub> > 6,5%. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca jednak rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA<sub>1c</sub>. [ADA 2014; Szczeklik 2014; PTD 2015]

### Leczenie

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych.

#### Leczenie nefarmakologiczne

W leczeniu hipoglikemizującym stosuje się metody nefarmakologiczne polegające na przekonaniu chorego do prowadzenia tzw. zdrowego stylu życia obejmującego zdrową dietę, aktywność fizyczną oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Randomizowane próby kliniczne potwierdzają, że wysiłek fizyczny połączony z

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

---

dieta umożliwia utratę 5-7% masy ciała oraz redukuje ryzyko przejścia IGT (*Impaired Glucose Tolerance*, upośledzonej tolerancji glukozy) w cukrzycę typu 2 o ponad połowę.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu)<sup>1</sup>. [Moczulski 2010]

#### Leczenie farmakologiczne

**Doustne leki przeciwcukrzycowe** stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną. W chwili rozpoznania choroby pierwszym lekiem doustnym jest metformina. W przypadku osób bardzo szczupłych oraz w przypadku nietolerancji metforminy, można zastosować pochodną sulfonilomocznika albo inhibitor DPP-4.

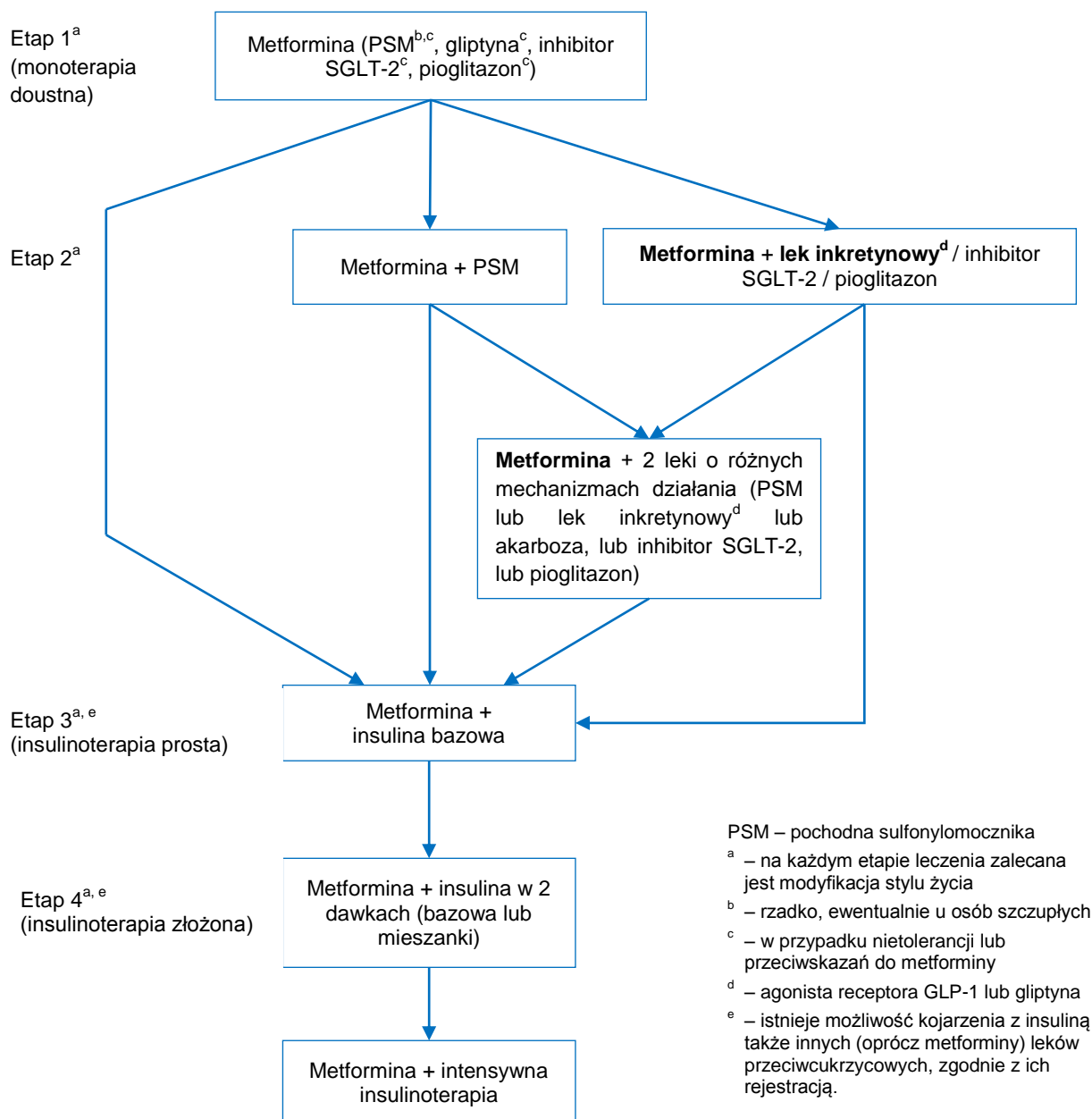
Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
  - pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
  - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid
- leki antyhiperglikemiczne:
  - pochodne biguanidu – metformina
  - leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę – akarboza
  - **inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)** zwane **gliptynami**, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, **saksagliptyna**. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd
  - tiazolidynodiony (TZD) zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – pioglitazon, rozyglitazon
  - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna [Szczeklik 2014]

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c, należy przejść do kolejnego etapu. Poniżej przedstawiono rekomendowany przez PTD algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2. [PTD 2015]

---

<sup>1</sup> U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny.(...) Warunkiem skutecznego leczenia jest prawidłowo prowadzona edukacja (w tym edukacja w zakresie zdrowego stylu życia – przyp. analityków Agencji) (...) Regularny wysiłek fizyczny powinien być integralną częścią terapii cukrzycy typu 1. [PTD 2015]

Rysunek 1. Schemat farmakoterapii cukrzycy typu 2 wg PTD 2015 <sup>2</sup>

### Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$ . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulinooporność) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makroangiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. [Szczeklik 2014; PTD 2015]

<sup>2</sup> W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii [PTD 2015]

## 2.4. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>	Komboglyze, 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane, kod EAN: 5909990916641 Komboglyze, 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane, kod EAN: 5909990916696
<b>Kod ATC</b>	A10BD10
<b>Postać</b>	Tabletki powlekane
<b>Substancja czynna</b>	Saksagliptyna + metforminy chlorowodorek
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Komboglyze łączy w sobie dwa produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi z uzupełniającymi się mechanizmami działania, aby zapewnić właściwą kontrolę glikemiczną u pacjentów z cukrzycą typu 2: saksagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), i metforminy chlorowodorek, pochodną biguanidu.</p> <p><u>Saksagliptyna</u> jest bardzo silnym (Ki: 1,3 nM), wybiórczym, odwracalnym, kompetycyjnym inhibitorem DPP4. U pacjentów z cukrzycą typu 2 podanie saksagliptyny prowadzi do zahamowania aktywności enzymu DPP4 przez 24 godziny. Po doustnym obciążeniu glukozą, zahamowanie aktywności DPP4 spowodowało dwukrotne do trzykrotne zwiększenie stężenia krążących, czynnych hormonów inkretynowych, w tym peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) oraz polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP), zmniejszenie stężenia glukagonu oraz zwiększenie zależnej od glukozy odpowiedzi komórek beta, co skutkowało zwiększeniem stężeń insuliny i peptydu C. Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki i zmniejszenie stężenia glukagonu wydzielanego przez komórki alfa trzustki, wiązało się z mniejszym stężeniem glukozy na czczo i mniejszymi wzrostami stężenia glukozy po doustnym obciążeniu glukozą lub po posiłku. Saksagliptyna, u pacjentów z cukrzycą typu 2, poprawia kontrolę glikemii w wyn ku zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku.</p> <p><u>Metformina</u> jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy biguanidów, zmniejszającym stężenie glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie stymuluje ona wydzielania insuliny, w związku z czym nie powoduje hipoglikemii.</p> <p>Metformina wykazuje trzy mechanizmy działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;</li> <li>- zwiększa wrażliwość na insulinę w mięśniach, co nasila obwodowy wychwyt i zużycie glukozy;</li> <li>- opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach.(...)</li> </ul>

Źródło: ChPL Komboglyze

### 2.4.2. Status rejestracyjny

**Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	24 listopada 2011 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt Komboglyze jest wskazany jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.</li> <li>• Produkt Komboglyze jest również wskazany do stosowania w skojarzeniu z insuliną (np. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie insuliny i metforminy w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</li> <li>• Produkt Komboglyze jest także wskazany do stosowania w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (tj. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2, u których stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek, zarówno metforminy jak i pochodnej sulfonilomocznika, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii</li> </ul>

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie z reakcjami anafilaktycznymi włącznie, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy z powodu stosowania leków z grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP4)</li> <li>• cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy;</li> <li>• umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (klirens kreatyniny &lt;60 ml/min); <ul style="list-style-type: none"> <li>- ostre stany mogące zaburzać czynność nerek;</li> <li>- odwodnienie;</li> <li>- ciężkie zakażenia;</li> <li>- wstrząs;</li> </ul> </li> <li>• ostre i przewlekłe choroby mogące powodować niedotlenienie tkanek: <ul style="list-style-type: none"> <li>- niewydolność serca lub układu oddechowego;</li> <li>- niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego;</li> <li>- wstrząs;</li> </ul> </li> <li>• zaburzenia czynności wątroby;</li> <li>• ostre zatrucie alkoholowe, choroba alkoholowa;</li> <li>• kamienie piersią</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	2,5 mg saksagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową saksagliptyny wynosi 5 mg) oraz dawka metforminy podobna do wcześniej stosowanej (850 lub 1000 mg 2 x dobę).
<b>Status leku sierociego</b>	NIE
<b>Inne</b>	<p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (Ogólne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktu Komboglyze nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.</li> <li>• U pacjentów wymagających leczenia insuliną, produkt Komboglyze nie może być stosowany zamiast insuliny.</li> </ul>

Źródło: ChPL Komboglyze

### 2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p>„w dwulekowej terapii doustnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;</li> </ul> <p>w trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach”</li> </ul>
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	nowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	brak

Źródło: Wniosek refundacyjny

### Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca we wniosku refundacyjnym nie określił wieku pacjentów, który w ChPL wskazany jest jako „u dorosłych pacjentów (...) w wieku co najmniej 18 lat” / „u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych”. Biorąc pod uwagę zapisy ChPL oraz wnioskowane warunki refundacji, należy przyjąć, iż wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów dorosłych (co jest również zgodne z przedłożonymi wraz z wnioskiem analizami).

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych przedstawiono poniżej.

**Tabela 5. Interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu wg wybranych wytycznych klinicznych**

Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
PTD 2015, Polska	<p>Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplytkowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).</p> <p>I. Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c, należy przejść do kolejnego etapu.</p> <p>II. Etapy leczenia cukrzycy typu 2</p> <p><u>Etap 1. Monoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie, aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta - z pochodną sulfonilomocznika;</li> <li>• aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;</li> <li>• w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii), lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</li> <li>• skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.</li> </ul> <p><u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ;</li> <li>• opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p> <p><u>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałającej); z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</u></p> <p><u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-γ.</u></p>

Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
<b>ADA/EASD 2015, USA/Europa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metformina, jeśli nie jest przeciwwskazana oraz jest dobrze tolerowana, jest preferowanym początkowym lekiem w leczeniu cukrzycy typu 2.</li> <li>U nowo zdiagnozowanych chorych na cukrzycę typu 2 w stanie wyraźnie objawowym i/lub podwyższonym stężeniem glukozy we krwi lub HbA1c, należy rozważyć terapię insulinową, z lub bez dodatkowych środków.</li> <li>Jeżeli monoterapia bezinsulinowa [tj. metforminą (lub przy nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy PSM, gliptyna, inhibitor SGLT-2, pioglitazon) przy podaniu maksymalnych dawek)], nie pozwala na osiągnięcie/utrzymanie poziomu HbA1c przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę.</li> <li>Przy wyborze środków farmakologicznych powinno uwzględniać się podejście zorientowane na pacjenta. Obejmuje to skuteczność leku, koszty terapii, potencjalne działania niepożądane, wagę pacjenta, współistniejące choroby, ryzyko hipoglikemii oraz preferencje pacjenta.</li> <li>Ze względu na progresywny charakter cukrzycy typu 2, leczenie insuliną jest ostatecznie wskazane dla wielu pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 2.</li> </ul>
<b>NICE 2009/2014*, Wielka Brytania</b>	<p>Zgodnie z zaleceniami NICE, lekiem pierwszego rzutu, stosowanym w monoterapii w pierwszym etapie leczenia cukrzycy jest metformina. W przypadku niepowodzenia monoterapii (metforminą, lub w przypadku jej nietolerancji bądź przeciwwskazań - pochodną sulfonilomocznika), wytyczne NICE zalecają rozpoczęcie terapii dwulekowej, a w przypadku utrzymującego się braku kontroli stężenia glukozy we krwi – terapię trójkową lub insulinoterapię.</p> <p><u>Wg NICE stosowanie inhibitorów DPP-4 należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W terapii II linii (zamiast sulfonilomocznika – preferowana terapia II linii) w skojarzeniu z metforminą, kiedy kontrola glukozy we krwi jest lub staje się nieodpowiednia (HbA1c <math>\geq</math> 6.5%, lub inny wyższy poziom zgodny z indywidualnym przypadkiem), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjent ma wysokie ryzyko hipoglikemii lub jej konsekwencji (np. ludzie starsi lub pracujący na wysokościach/obsługujący ciężki sprzęt)</li> <li>Pacjent nie toleruje sulfonilomocznika lub istnieją przeciwwskazania do jego stosowania;</li> </ul> </li> <li>W terapii II linii w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem I linii jeżeli kontrola glukozy we krwi jest lub staje się nieodpowiednia (HbA1c <math>\geq</math> 6.5%, lub inny wyższy poziom zgodny z indywidualnym przypadkiem), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjent nie toleruje metforminy lub występują przeciwwskazania do jej stosowania.</li> </ul> </li> <li>W terapii III linii dołączenie do metforminy (I linia) i sulfonilomocznika (II linia), jeżeli kontrola glukozy we krwi jest lub staje się nieodpowiednia (HbA1c <math>\geq</math> 7.5%, lub inny wyższy poziom zgodny z indywidualnym przypadkiem) a stosowanie insuliny jest niewskazane lub niewłaściwe</li> <li>Zaleca się kontynuację terapii inhibitorami DPP-4 tylko jeśli obserwuje się pozytywną odpowiedź metaboliczną (spadek HbA1c o co najmniej 0,5% w ciągu 6 miesięcy).</li> <li>Inhibitory DPP-4 mogą być bardziej wskazane niż tiazolidynedion (pioglitazon) jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dalszy wzrost masy ciała mógłby spowodować lub pogorszyć problemy związane z wysoką masą ciała.</li> <li>Pacjent ma przeciwwskazania, nie toleruje lub nie odpowiadał na leczenie tiazolidynedionem</li> <li>W przypadku gdy odpowiedź na obydwa leki (inhibitory DPP-4 i tiazolidynedion) jest podobna, wybór pozostawia się pacjentowi.</li> </ul> </li> <li>U chorych z nieregularnym stylem życia NICE zaleca zastosowanie szybko działającego leku pobudzającego wydzielanie insuliny.</li> <li>Należy rozważyć stosowanie akarbozy u pacjentów, którzy nie mogą stosować innych doustnych leków hipoglikemizujących.</li> </ul>
<b>IDF 2012, Świat</b>	<p>Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation, IDF) zaleca rozpoczęcie przyjmowania leków obniżających stężenie glukozy w przypadku gdy zmiana stylu życia okazuje się nie skuteczna. Wsparcie w zmianie stylu życia powinno być utrzymywane przez cały czas trwania terapii.</p> <p><u>I linia terapii</u> – metformina (jeżeli nie ma przeciwwskazań), inne opcje: sulfonilomocznik, glinidy lub u niektórych pacjentów inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy. W niektórych przypadkach, jeśli przewiduje się, że monoterapia może być nieskuteczna zaleca się terapię skojarzoną z 2 lekami.</p> <p><u>II linia terapii</u> – jeśli nie udaje się obniżyć stężenia glukozy zaleca się dodanie sulfonilomocznika.</p> <p>Inne opcje: dodanie metforminy jeśli nie była stosowana w I linii, inhibitora <math>\alpha</math>-glukozydazy, inhibitora DPP-4 lub tiazolidynedionu. Szybko działające leki pobudzające wydzielanie insuliny są alternatywą dla sulfonilomocznika.</p> <p><u>III linia terapii</u> – jeśli nie udaje się obniżyć stężenia glukozy zaleca się włączenie insuliny lub trzeciego leku doustnego (inhibitora <math>\alpha</math>-glukozydazy, inhibitora DPP-4 lub tiazolidynedionu)</p> <p><u>IV linia terapii</u> - gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające, aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane.</p>

\* Rekomendacje NICE opublikowane w 2009 r.; ostatnie aktualizacje wprowadzono w grudniu 2014 r.



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

**Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Terapia dwulekowa</b>		
pochodna sulfonilomocznika + metformina	zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., status finansowania ze środków publicznych (APD wnioskodawcy str. 80)	Wybór zasadny.
inny inhibitor DPP-4 + metformina	pozytywne rekomendacje AOTM dla leków z grupy DPP-4, wytyczne kliniczne nie różnicują leków z grupy inhibitorów DPP-4 (APD wnioskodawcy, str.81)	Wybór wątpliwy. Brak refundacji DPP-4 w Polsce.
<b>Terapia trójlekowa</b>		
insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika	zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., status finansowania ze środków publicznych (APD wnioskodawcy str. 80)	Wybór wątpliwy. Komentarz pod tabelą.

#### Uwagi analityków Agencji

##### Inhibitory DPP-4

Wnioskodawca wskazuje, iż „naturalnym komparatorem dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą są również inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z metforminą, jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej”. W opinii analityków Agencji rozumowanie wnioskodawcy jest słuszne. Dla decydenta bardziej istotne wydają się wyniki porównania z refundowanymi technologiami (pochodne sulfonilomocznika + metformina).

##### Terapia trójlekowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym jednym z wnioskowanych wskazań dla Komboglyze jest „w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika: kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające (...)”. Należy zauważyć, iż wniosek precyzuje, iż ma być to terapia doustna dodana do MET+SUL. Zgodnie z algorytmem przedstawionym w zaleceniach PTD z 2015 r. na tym etapie stosuje się terapię w skład której wchodzi „metformina + 2 leki o różnych mechanizmach działania (PSM lub lek inkretynowy lub akarboza, lub inhibitor SGLT-2, lub pioglitazon)”. [PTD 2015]

Zgodnie z powyższym bezpośrednim komparatorem we wnioskowanym wskazaniu są dodane do SUL+MET: inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza) lub agonista receptora GLP-1 lub inhibitor SGLT-2 lub agonista PPAR- $\gamma$  (pioglitazon). Spośród wymienionych ze środków publicznych refundowana jest jedynie akarboza. Wobec powyższego bezpośrednio we wnioskowanym wskazaniu komparatorem refundowanym jest leczenie akarbozą + SUL + MET.

Biorąc pod uwagę wielkość refundacji oraz opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazują że wnioskowana terapia „opóźni włączanie insuliny” oraz „zastąpiona zostanie (...) insulina”, wydaje się, iż komparatorem zgodnym z aktualną praktyką kliniczną będzie insulinoterapia. [AOTM-OT-4350-16/2014]

Należy jednak zauważyć, iż wybór wnioskodawcy (tj. insulina w terapii trójlekowej w połączeniu z SUL+MET) jest niezgodny z uznawanymi w Polsce zaleceniami PTD. W zaleceniach tych wskazywane w kolejnej linii leczenie to „insulinoterapia prosta przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający); z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze”. Wobec powyższego jako komparator należało wskazać: insulina NPH ( $\pm$  metformina).

##### Pozostałe technologie alternatywne

Z listy ewentualnych komparatorów wnioskodawca wykluczył agonistów receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 oraz agonistów PPAR- $\gamma$  m.in. ze względu na brak/negatywne decyzje dotyczące refundacji oraz brak finansowania tych leków ze środków publicznych. Wnioskodawca wykluczył także akarbozę pomimo, iż jest to substancja czynna refundowana w cukrzycy typu 2. Wnioskodawca tłumaczył to faktem niewielkiego rozpowszechnienia stosowania jej wśród pacjentów oraz argumentacją iż „zgodnie z treścią Zaleceń Klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, akarboza jest lekiem o mniejszej skuteczności niż

metformina oraz pochodne sulfonilomocznika” (AKL wnioskodawcy, str. 79). W opinii analityków AOTMiT podejście wnioskodawcy można uznać za uzasadnione.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych. Wyszukiwanie przeprowadzono 12.11.2014 r. w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Biomedical Answers), The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination. Wnioskodawca wykluczył badania, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4 łącznie, bez podanych osobnych wyników dla saksagliptyny. W AKL wnioskodawcy przedstawiono najbardziej aktualne (tj. od 2012 roku) przeglądy systematyczne. Ostatecznie do analizy wnioskodawca włączył 15 przeglądów systematycznych oraz 5 raportów HTA „w tym 2 dokumenty oceniające raporty HTA dla produktu Komboglyze®, 1 raport HTA dla produktu Onglyza® oraz 2 dokumenty oceniające raporty HTA dla produktu Onglyza®”. (AKL wnioskodawcy, str. 37)

Analitycy Agencji w dn. 26.02.2015 r. przeprowadzili własne wyszukiwanie opracowań wtórnych, w wyniku którego odnaleziono dodatkowo m.in. przegląd systematyczny Tricco 2014, zawierający ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 względem insuliny NPH.

Badania wtórne włączone do opracowania wnioskodawcy dotyczą porównań ocenianej interwencji głównie z monoterpią MET lub PLC. Dla porównania z wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami wyniki pochodzą z badań: Scheen 2010 lub Goke 2010 (wyniki te są zgodne z przedstawionymi w niniejszej AWA w rozdz. 3.3, w związku z czym analitycy Agencji zdecydowali się nie przedstawiać ich w tym miejscu ponownie). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki opracowania zidentyfikowanego dodatkowo przez analityków AOTMiT:

**Tabela 7. Opublikowane przeglądy systematyczne dot. stosowania saksagliptyny we wnioskowanym wskazaniu**

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p><b>Tricco 2014</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Canadian Institutes for Health Research /Drug Safety and Effectiveness Network</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 z insuliną o pośrednim czasie działania lub placebo</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii, po niepowodzeniu terapii dwulekowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p>	<p><b>Kluczowe wyniki:</b> Zmiana HbA1c: wg wartości SUCRA (ang. Surface Under the Cumulative Ranking Curve) terapia SAX+SUL skuteczniejsza w zakresie redukcji HbA1c, niż NPH+SUL. Terapia SAX+SUL mniej skuteczna w zakresie redukcji HbA1c, niż inne DPP4+SUL.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Brak dedykowanych wniosków dla SAX. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wykazała, iż inhibitory DPP-4 cechują się podobną skutecznością (<math>\Delta</math>HbA1c%) jak terapia insuliną NPH w terapii trzeciej linii, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.</p>

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 12 listopada 2014 roku. W strategii wyszukiwania zastosowano hasła dotyczące cukrzycy oraz wnioskowanej technologii. W celu odnalezienia opracowań wtórnych, oprócz ww. baz przeszukane zostały także strony wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz baza Centre for Reviews and Dissemination.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Zastosowane hasła oraz operatory logiczne są poprawne. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library zgodne z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania

zostały przeprowadzone 20.02.2015 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania dla technologii SAX/MET lub SAX+MET, które mogłyby zostać włączone przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego. Wykonano dodatkowe przeszukanie w dniu zakończenia prac nad AWA, tj. 30.03.2015 r. W jego wyniku odnaleziono badanie GENERATION (Scherthner 2015), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa porównania SAX+MET vs GLI+MET u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z niewystarczającą kontrolą glikemii w trakcie stosowania metforminy. Populacja oraz przyjęty komparator w omawianym badaniu były zgodne z kryteriami włączenia do przeglądu dla leku Komboglyze. Wyniki badania GENERATION wskazują na zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa dla terapii SAX+MET oraz GLI+MET. Wg autorów badania saksagliptyna jest odpowiednią alternatywą dla glimepirydu u pacjentów  $\geq 65$  lat z cukrzycą typu 2. Wnioski z badania GENERATION dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SAX są zbliżone do tych, z badań włączonych i opisanych w AKL Wnioskodawcy. Z powodu braku dostępu do pełnotekstowej wersji publikacji w AWA nie przedstawiono szczegółowych wyników.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

**Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>- po nieskuteczności metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;</li> <li>- po nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach</li> </ul>	Zgodne z wskazaniami określonymi w ChPL.
<b>Interwencja</b>	Saksagliptyna w połączeniu z metforminą: <ul style="list-style-type: none"> <li>- w dwulekowej terapii doustnej, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;</li> <li>- w trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.</li> </ul>	Nie określono dawkowania.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pochodna sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;</li> <li>- inny inhibitor DPP-4 w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy.</li> <li>- leczenie insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – w terapii trójkowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.</li> </ul>	Nie określono dawkowania.
<b>Punkty końcowe</b>	Ocena skuteczności, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HbA1c (osiąganie wartości docelowych, średnia zmiana);</li> <li>- zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG);</li> <li>- zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG);</li> <li>- zmiana masa ciała;</li> <li>- zmiana poziomu insuliny na czczo;</li> <li>- zmiana poziomu C-peptydu na czczo;</li> <li>- zmiana poziomu glukagonu na czczo;</li> <li>- zmiana poziomu proinsuliny na czczo;</li> <li>- zmiana funkcji komórek <math>\beta</math>;</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii;</li> <li>- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii;</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>- ciężkie zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>- zgony.</li> </ul>	Wybrane przez wnioskodawcę punkty końcowe w zakresie skuteczności są w głównej mierze surogatami.  Brak jest uwzględnienia twardych punktów końcowych tj. pow. kłania cukrzycy (zdarzenia mikro i makronaczyniowe).

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania pierwotne, które zostały określone jako prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną, z okresem stosowania terapii $\geq 12$ tygodni*	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	Brak uwag.

\* Wykluczono pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, badania porównujące różne dawki tego samego leku, badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi).

### Uwagi analityków Agencji

#### Punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi PTD „pod pojęciem celów leczenia cukrzycy należy rozumieć uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu, masy ciała. (...) Obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).” [PTD 2015]

Biorąc pod uwagę powyższe wskazane w wytycznych cele leczenia (kontrola glikemii) mają za zadanie zmniejszenie dynamiki rozwoju mikroangiopatii i makroangiopatii cukrzycowej. Wydaje się, iż uwzględnienie istotnych klinicznie punktów końcowych (powikłań cukrzycowych) w kryteriach selekcji przeglądu systematycznego wnioskodawcy byłoby zasadne.

#### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W związku z nieodnalezieniem badań dotyczących preparatu złożonego zawierającego SAX i MET w porównaniu do przyjętych komparatorów oraz na podstawie wyników badań biorównoważności wnioskodawca przyjął jednakową skuteczność wnioskowanego preparatu złożonego zawierającego SAX i MET oraz SAX i MET stosowanych w oddzielnych tabletkach.

Do analizy skuteczności klinicznej włączono 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące SAX w skojarzeniu z MET z wybranymi komparatorami (Goke 2010, Scheen 2010) oraz 2 badania RCT, które umożliwiły przeprowadzenie pośredniego porównania SAX z GLA (Moses 2014, LEAD-5).

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe						
<p><b>Goke 2010</b></p> <p>(Goke 2013 – przedłużona faza obserwacji)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb; AstraZeneca</p>	<p><u>Metodyka:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie kliniczne RTC, podwójnie zaślepione, fazy IIIb</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg., faza przedłużona 104 tyg.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Liczba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SAX + MET</td> <td>428</td> </tr> <tr> <td>GPZ + MET</td> <td>430</td> </tr> </tbody> </table> <p>SAX w dawce 5 mg/d; GPZ w dawce 5-20 mg/d (maksymalna tolerowana dawka, ustalana poprzez miareczkowanie z dawką wyjściową 5 mg/d). Leki podawano doustnie, przed lub w trakcie posiłku.</p> <p>Metformina podawana w każdej z grup w dawce 1500, 2000, 2500 lub 3000 mg/d, w zależności od indywidualnego poziomu leku stosowanego przez pacjenta w momencie włączenia do badania. Dawka ta pozostawała stała na czas trwania badania.</p>	Grupa	Liczba	SAX + MET	428	GPZ + MET	430	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety i mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> r.ż.</li> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>HbA1c w przedziale 6,5-10,0% podczas stosowania metforminy w monoterapii w dawce <math>\geq 1500</math> mg/dzień przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania.</li> <li>stabilna dawka metforminy w monoterapii <math>\geq 1500</math> mg/d przez co najmniej 8 tyg. przed włączeniem do badania</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>patrz AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.2</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c w 52. tyg. badania względem stanu wyjściowego;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych raportujących co najmniej 1 zdarzenie hipoglikemii w ciągu 52 tygodni;</li> <li>zmiana masy ciała po 52 tygodniach;</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG);</li> <li>zmiana poziomu insuliny, C-peptydu, glukagonu i proinsuliny na czczo;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi gl kemicznej na leczenie (HbA1c <math>\leq 6,5\%</math>);</li> <li>zmiana HbA1c od wartości początkowej u chorych z początkową wartością HbA1c <math>\geq 7,0\%</math>;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi gl kemicznej na leczenie (HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math>) u chorych z początkową wartością HbA1c <math>\geq 7,0\%</math>;</li> <li>zmiana funkcji komórek <math>\beta</math>;</li> <li>zmiana poziomu glukozy po posiłku (PPG) w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Grupa	Liczba								
SAX + MET	428								
GPZ + MET	430								
<p><b>Scheen 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb; AstraZeneca</p>	<p><u>Metodyka:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie kliniczne RTC, podwójnie zaślepione, fazy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 tyg.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Liczba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SAX + MET</td> <td>403</td> </tr> <tr> <td>SIT + MET</td> <td>398</td> </tr> </tbody> </table> <p>SAX stosowano w dawce 5 mg/d, natomiast SIT w dawce 100 mg/d.</p> <p>Metformina podawana w każdej z grup w dawce 1500, 2000, 2500 lub 3000 mg/d, w zależności od indywidualnego poziomu leku stosowanego przez pacjenta w momencie włączenia do badania. Dawka ta pozostawała stała na czas trwania badania.</p>	Grupa	Liczba	SAX + MET	403	SIT + MET	398	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>wskaźnik masy ciała BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>HbA1c 6,5-10% pomimo stosowania metforminy w monoterapii w stałej dawce <math>\geq 1500</math> mg/d przez co najmniej 8 tygodni.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>patrz AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.2</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita zmiana poziomu HbA1c w 18. tyg. badania względem stanu wyjściowego;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi gl kemicznej, zdefiniowanej jako HbA1c <math>\leq 6,5\%</math>;</li> <li>odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi gl kemicznej, u chorych z początkową wartością HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> zdefiniowane jako HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math>;</li> <li>zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG), insuliny, C-peptydu i proinsuliny na czczo względem wartości początkowej;</li> <li>zmiana funkcji komórek <math>\beta</math> względem wartości początkowej;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Grupa	Liczba								
SAX + MET	403								
SIT + MET	398								

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe								
<p><b>Moses 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb; AstraZeneca</p>	<p><u>Metodyka:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie kliniczne RTC, podwójnie zaślepienie, fazy IIIb, przeprowadzone w układzie grup równoległych</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <table border="1" data-bbox="392 470 757 555"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>FAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SAX + MET + SUL</td> <td>129</td> </tr> <tr> <td>PLC + MET + SUL</td> <td>128</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dawka dla SAX wynosiła 5 mg/d. Metformina i pochodne sulfonilomocznika podawane były podczas badania w maksymalnej dawce, jaką każdy pacjent indywidualnie otrzymywał przed przystąpieniem do badania (jako kontynuacja terapii). Dawki nie zmieniały się w trakcie trwania badania.</p>	Grupa	FAS	SAX + MET + SUL	129	PLC + MET + SUL	128	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek <math>\geq 18</math> r. ż.</li> <li>▪ cukrzyca typu 2</li> <li>▪ wskaźnik masy ciała (BMI) <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>▪ nieprawidłowa kontrola glikemii (HbA1c 7-10%) w trakcie terapii maksymalną tolerowaną dawką metforminy o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu (dawka w obydwu formach: <math>\geq 1500</math>mg) oraz pochodną sulfonilomocznika (<math>\geq 50\%</math> maksymalnej rekomendowanej dawki), przez dłużej niż 8 tyg. przed skryningiem;</li> <li>▪ stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym oraz negatywny wynik testu ciążowego z moczu podczas 2. wizyty i każdej kolejnej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patrz AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.2</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana poziomu HbA1c w 24. tyg. badania względem stanu wyjściowego;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana poziomu glukozy 2 godziny po posiłku (PPG);</li> <li>▪ zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) po 24 tygodniach;</li> <li>▪ odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi glikemicznej na leczenie, zdefiniowane jako HbA1c <math>&lt; 7,0\%</math> (<math>&lt; 53</math> mmol/mol) po 24 tygodniach;</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ masa ciała.</li> </ul>		
Grupa	FAS										
SAX + MET + SUL	129										
PLC + MET + SUL	128										
<p><b>LEAD-5 (Russel-Jones 2009)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p><u>Metodyka:</u> międzynarodowe, wieloośrodkowe, badanie kliniczne RTC, przeprowadzone w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <table border="1" data-bbox="392 925 772 1045"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>Liczba</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIR + MET + GLI</td> <td>232</td> </tr> <tr> <td>PLC + MET + GLI</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>GLA + MET + GLI</td> <td>234</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stosowane dawki to dla LIR 1,8 mg/d, MET 2000 mg/d oraz GLI 4 mg/d (w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub hipoglikemii była możliwa redukcja dawki do 2 mg), dawka GLA dostosowywana w oparciu o poziom FPG (średnia dawka wynosiła 24 IU/d). Brak zaślepienia w grupie insuliny glargine. W grupie stosującej glimepiryd, metforminę i placebo tylko podawanie placebo było zaślepienie.</p>	Grupa	Liczba	LIR + MET + GLI	232	PLC + MET + GLI	115	GLA + MET + GLI	234	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ osoby w wieku 18-80 lat;</li> <li>▪ cukrzyca typu 2;</li> <li>▪ leczenie doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi (94%-95% w terapii skojarzonej) w ciągu co najmniej 3 miesięcy przed skryningiem;</li> <li>▪ poziom HbA1c od 7% do 10% (7,5-10% w przypadku monoterapii OHA);</li> <li>▪ BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>▪ pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patrz AKL wnioskodawcy rozdział 5.2.2</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana HbA1c od wartości początkowej do uzyskanej w 26 tygodniu;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) <math>&lt; 7\%</math> po 26 tyg.</li> <li>▪ poprawa kontroli glikemii mierzonej FPG;</li> <li>▪ poprawa kontroli glikemii mierzonej PPG (stężenie glukozy po posiłku);</li> <li>▪ zmiana masy ciała; hipoglikemia; badania laboratoryjne i parametry życiowe;</li> <li>▪ zmiany aktywności komórek beta;</li> <li>▪ ocena parametrów związanych z ciśnieniem krwi oraz tętno (skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi, częstotliwość tętna);</li> <li>▪ zgony;</li> <li>▪ rezygnacje z badania ogółem;</li> <li>▪ rezygnacje z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>▪ rezygnacje z badania z powodu braku skuteczności;</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>▪ poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane związane z układem trawiennym.</li> </ul>
Grupa	Liczba										
LIR + MET + GLI	232										
PLC + MET + GLI	115										
GLA + MET + GLI	234										

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odnalazł badań oceniających lek złożony SAX/MET w porównaniu do wybranych komparatorów. W związku z wykazaną biorównoważnością pomiędzy stosowaniem SAX i MET w jednym preparacie oraz przyjmowaniem ich oddzielnie, wnioskodawca przyjął jednakową skuteczność preparatu złożonego SAX/MET (Komboglyze) oraz SAX (Onglyza) w skojarzeniu z MET podawanych oddzielnie. Wyniki badań biorównoważności przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wskazują, że stosowanie SAX/MET jest równoważne ze skojarzoną terapią saksagliptyną i metforminą w odpowiednich dawkach, podawanymi w oddzielnych tabletkach. W publikacji Komboglyze: EPAR – Public Assessment Report przedstawiono wyniki 3 badań biorównoważności połączenia SAX/MET ze skojarzeniem SAX+MET. Badanie CV181121 dla SAX 2,5 mg i MET 850 mg zostało uznane przez EMA (Europejską Agencję Leków) jako kluczowe badanie biorównoważności, dodatkowo wskazano po jednym badaniu dla dawki SAX 2,5 mg w skojarzeniu z MET 500 mg (CV181-118) lub MET 1000 mg (CV181-092).

Analizę kliniczną oparto o wyniki badań z zastosowaniem SAX i MET w oddzielnych tabletkach. Wnioskodawca włączył do AKL 4 randomizowane badania kliniczne III fazy (Goke 2010, Scheen 2010, Moses 2014, LEAD-5). Dwa z badań (Goke 2010, Scheen 2010) dotyczyły porównania bezpośredniego z wybranymi komparatorami w terapii dwulekowej, natomiast pozostałe dwa zostały włączone w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z wybranym komparatorem w terapii trójlekowej.

Populację we wszystkich stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2, a ocenianą technologią jest leczenie złożone z SAX i MET podawane w osobnych tabletkach. W badaniach Goke 2010 i Scheen 2010 skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano u chorych po nieskuteczności metforminy, natomiast w badaniach Moses 2014 i LEAD-5 – po nieskuteczności skojarzonego stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Trzy z badań (Goke 2010, Scheen 2010 oraz Moses 2014) opisano jako próby podwójnie zaślepienie, przy czym w badaniu Goke 2010 nie przedstawiono opisu zaślepienia. W badaniu LEAD-5 zaślepieniu poddano ramiona z liraglutylem oraz z placebo, natomiast zaślepienia nie zastosowano w grupie przyjmującej insulinę glarginę. We wszystkich omawianych próbach klinicznych przeprowadzono randomizację. W publikacjach Goke 2010, Moses 2014 oraz LEAD-5 zastosowano prawidłową metodykę przydzielania pacjentów do poszczególnych grup, natomiast i tylko w badaniu Scheen 2010 nie jest możliwa ocena metody randomizacji, ze względu na brak przedstawienia jej opisu. We włączonych do analizy klinicznej badaniach opisane zostały odsetki chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania wraz z podaniem przyczyny.

Liczebność populacji włączonych do badań zawiera się w zakresie od 257 (próba Moses 2014) do 858 (próba Goke 2010). W badaniach Goke 2010, Scheen 2010 oraz Moses 2014 przeprowadzono podział do poszczególnych grup w stosunku 1:1 (po ok. 400 osób w każdym ramieniu badań Goke 2010 i Scheen 2010 oraz po ok. 130 w obu grupach badania Moses 2014). W próbie klinicznej LEAD-5 randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1:2, a liczba pacjentów w grupach LIR, PLC i GLA wyniosła odpowiednio 232:115:234.

Czas trwania obserwacji waha się od 18 tygodni w badaniu Scheen 2010 do 52 tygodni w badaniu Goke 2010. W publikacji Goke 2013 dodatkowo opisano wyniki dla pacjentów, którzy ukończyli 52-tygodniowe badanie Goke 2010 i zostali poddani przedłużonej o kolejne 52 tygodnie obserwacji (całkowity okres obserwacji 104 tyg.).

Trzy badania precyzują rodzaj postawionej hipotezy w analizie statystycznej. Hipoteza o braku podrzędności (non inferiority) została przyjęta w próbach Goke 2010 oraz Scheen 2010, w trzyramiennej próbie LEAD-5 testowano różne hipotezy w zależności od analizowanego porównania – dla porównania insuliny glarginę z placebo testowano hipotezę wyższości (superiority). Zapisy zawarte w publikacji Moses 2014 sugerują, iż w badaniu tym testowano hipotezę o wyższości interwencji nad komparatorem (superiority). Dwie z prób klinicznych, Goke 2010 oraz Scheen 2010, prezentują wyniki skuteczności dla populacji chorych, którzy ukończyli eksperyment zgodnie z protokołem badania (analiza per-protocol). Dodatkowo dla pierwszorzędowych punktów końcowych przedstawiono wyniki dla populacji FAS (do której włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru). Zgodnie z publikacją, w badaniu Moses 2014 wyniki analizowano tylko dla populacji FAS, a dla badania LEAD-5 dla populacji ITT.

#### **Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę**

brak

## Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

### 1. Zastosowana interwencja

Przy interpretacji wyników przedstawionych w analizach wnioskodawcy należy mieć na uwadze, iż dotyczą one SAX oraz MET podawanych w oddzielnych dawkach. Produkt leczniczy Komboglyze (SAX/MET) jest stosowany 2 razy na dobę w dawce 2,5 mg / 850 mg lub 2,5 mg / 1000 mg, co oznacza że dzienna dawka metforminy pochodząca z produktu leczniczego Komboglyze wynosi 1700 mg lub 2000 mg.

W badaniach włączonych do AKL znaczny odsetek pacjentów (ponad 40-50% w badaniach Scheen 2010 oraz Goke 2010) stosował wyższe dawki metforminy niż 2000 mg/d, które można przyjąć z lekiem Komboglyze. W ich przypadku, oprócz wnioskowanego leku konieczne byłoby podanie dodatkowej dawki metforminy, aby w rezultacie uzyskać dawki odpowiadające stosowanym w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca nie przeprowadził dyskusji ani nie przedstawił dowodów naukowych wskazujących na poprawę bądź pogorszenie stosowania się pacjentów do leczenia (compliance, adherence) oraz możliwość przedawkowania metforminy (ze względu na przyjmowanie jej z dwóch źródeł) w zależności od sposobu przyjmowania leków.

W ChPL dla produktu leczniczego Komboglyze wskazano na „brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Komboglyze”. Dodano jednakże informację o możliwych skutkach przedawkowania metforminy („Przedawkowanie metforminy lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest to stan zagrożenia życia, który wymaga leczenia szpitalnego.”).

### 2. Punkty końcowe

W przedstawionych w AKL badaniach w ocenie efektów zdrowotnych brak jest w zakresie skuteczności wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych, definiowanych przez wytyczne AOTM jako „parametr/wynik, którego zmiana pod wpływem leczenia sprawiłaby, że to leczenie będzie pożądane przez chorych. Odzwierciedlają wpływ leczenia: przedłużający życie, poprawiający samopoczucie chorego bądź pozwalający żyć bez powikłań choroby (...)”. W większości włączonych publikacji przedstawiono jedynie wyniki oceny surogatów, min. zmianę poziomu HbA1c, glukozy na czczo (FPG), glukozy po posiłku (PPG) oraz zmianę masy ciała.

### 3. Populacja *per protocol*

W badaniach Goke 2010 oraz Scheen 2010 wyniki przedstawiono dla populacji PP, w której nie brano pod uwagę wszystkich zrandomizowanych do poszczególnych grup pacjentów (populacja ITT). Takie podejście generalnie cechuje się niższą wiarygodnością.

Generalnie powody przerwania badania w grupie interwencji i komparatora były zbliżone. W dłuższym z badań (Goke 2010) więcej pacjentów przerywało terapię z powodu braku skuteczności leczenia, przy czym zapis taki był wskazany w kryteriach oceny leczenia (przerywanie nie zależało tylko od pacjenta). W badaniach przeprowadzono analizy wrażliwości w populacjach FAS (full analysis set), które wskazały na podobne wnioski jak analizy w populacji *per protocol*.

### 4. Zmniejszenie dawki MET

W badaniach Goke 2010 oraz Scheen 2010 nastąpiło obniżenie dawki metforminy w stosunku do dawki przyjmowanej przed badaniem. W zależności od stosowanej wcześniej dawki pacjent kwalifikowany był do „koszyka” (np. 1 500 – 1 999 mg/dz.), a dawka przypisywana takiemu pacjentowi była dolną granicą takiego „koszyka” (np. 1 500 mg/dz. dla koszyka 1 500 – 1 999 mg/dz.).

Nie jest znany wpływ obniżenia dawki metforminy na uzyskiwane w badaniu wyniki. Wprawdzie dawki metforminy zostały obniżone u wszystkich pacjentów niezależnie od przydziału do danej grupy, wydaje się, iż bardziej poprawne byłoby utrzymanie dotychczas stosowanej dawki.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy badania prezentowali wyniki dla zmiennych ciągłych w formie średniej różnicy (MD), natomiast dla zmiennych dychotomicznych – w formie ryzyka względnego (RR) oraz różnicy



ryzyk (RD). Mała liczba badań oceniających stosowanie SAX + MET w porównaniu z komparatorami uniemożliwiła przeprowadzenia syntezy wyników w formie metaanalizy.

W wyniku braku badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę z insulinoterapią, porównanie SAX z insuliną glargine wykonano metodą pośrednią (wykorzystując metodę Buchera) przez wspólny komparator jakim było placebo w schemacie skojarzonym z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

#### **Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę**

„Nie odnaleziono badań dedykowanych dla preparatu złożonego zawierającego saksagliptynę i metforminę.”

„W kontekście porównania pośredniego, różne definicje hipoglikemii w badaniach (w badaniu Moses 2014: objawy hipoglikemii potwierdzone lub nie pomiarem stężenia glukozy we krwi; w badaniu LEAD-5: objawy hipoglikemii i stężenie glukozy <3,1 mmol/l) uniemożliwiają jednoznaczną ocenę częstości występowania tego punktu końcowego w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika.”

„Niewielka liczba badań oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w każdym z analizowanych wskazań uniemożliwiła przeprowadzenie metaanaliz.”

„Ograniczeniem analizy jest brak podanej liczebności populacji, w której oceniono zmianę wartości HbA1c w badaniu LEAD-5. W analizie przyjęto liczebność populacji ITT.”

#### **Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji**

##### 1. Błędne opisy

W AKL wnioskodawcy błędnie opisano punkty końcowe dotyczące badania Scheen 2010, tj. zmiana poziomu insuliny, glukagonu, proinsuliny oraz C-peptydu po posiłku, zamiast na czczo (tabela 40, str. 93 AKL Wnioskodawcy).

##### 2. Heterogeniczność populacji

W badaniach LEAD-5 i Moses 2014, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie saksagliptyny i insulinoterapii, wyniki zostały przedstawione dla innych populacji, tj. w publikacji Moses 2014 populacji FAS (full analysis set) – obejmującej pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz w badaniu LEAD-5 populacji ITT (Intention-to-treat analysis) – zgodnej z zaplanowanym leczeniem. Przyjęcie różnych populacji mogło mieć wpływ na wyniki poszczególnych badań, a tym samym na wyniki porównania pośredniego.

##### 3. Porównanie pośrednie – wybór komparatora

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla „porównania pośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) i insuliny glargine (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika). (...) Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego insulinoterapię należy rozpocząć od insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający). (...) Podstawowy komparator dla Komboglyze w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika stanowi zatem insulina bazowa. W grupie insulin bazowych, poza insuliną NPH, wytyczne wymieniają także analogii długodziałające – insulinę detemir i glargine. Preparaty te mają pozytywne rekomendacje AOTM i są refundowane w cukrzycy w ograniczonych wskazaniach.” (APD wnioskodawcy, str. 79).

Wnioskodawca wskazał, iż „nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę z insuliną bazową (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika), jednak analiza danych klinicznych dla saksagliptyny wskazuje, że dostępne są dowody naukowe pozwalające na porównanie pośrednie skuteczności saksagliptyny z insuliną glargine, w terapii trójkowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika”. (...) „W oparciu o rekomendację AOTM dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH. W związku z tym w analizie przedstawiono wyniki dla porównania pośredniego saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) i insuliny glargine (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika)”. (APD wnioskodawcy, str.79)

W opinii analityków Agencji, w związku z brakiem bezpośrednich badań porównujących wnioskowaną technologię z insuliną bazową, w tym insuliną NPH (rekomendowaną przez PTD w leczeniu cukrzycy) zasadnym byłoby przeprowadzenie metaanalizy sieciowej lub przedstawienie dyskusji wskazującej, iż wykonanie takiej analizy nie było możliwe.

Wskazanie przez wnioskodawcę założenie o wyższej skuteczności insuliny glargine nad insuliną NPH (na podstawie rekomendacji AOTM) jest niezasadne ze względu na inną niż wnioskowana populację do której odnoszą się wnioski rekomendacji AOTM.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### 3.3.2.1. Badania bezpośrednie

##### Badanie Goke 2010 (Goke 2013)

Do badania włączono 858 osób (428 w grupie SAX+MET oraz 430 w grupie GPZ+MET). Średnia wieku pacjentów wyniosła ok. 57,5 lat, większość z nich (ponad 82%) to osoby rasy białej. Odsetek mężczyzn w grupie SAX+MET wyniósł 49,5%, natomiast w grupie GPZ+MET 54,0%. Średni czas trwania cukrzycy wśród osób z grupy badanej to 5,5 lat, natomiast w grupie kontrolnej 5,4 lat. Średni poziom HbA<sub>1c</sub> przed rozpoczęciem leczenia w obu ocenianych grupach wyniósł 7,7%.

**Tabela 10. SAX+MET vs. GPZ+MET, średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> (Goke 2010, Goke 2013)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia zmiana (SD)		MD (95% CI)
		SAX+MET	GPZ+MET	
HbA <sub>1c</sub> [%] (populacja FAS)	52 tyg.	-0,57 (b.d.)	-0,66 (b.d.)	b.d.
	104 tyg.	-0,41 (0,04)	-0,35 (0,04)	-0,05 (-0,17; 0,06)
HbA <sub>1c</sub> [%] (populacja PPS)	52 tyg.	-0,74 (b.d.)	-0,80 (b.d.)	0,06 (-0,05; 0,16)
	104 tyg.	b.d.	b.d.	b.d.

\* liczebność populacji, dla której mierzono średnią zmianę HbA<sub>1c</sub>, populacja mniejsza niż populacja PPS;

^ liczba pacjentów, u których nastąpił pomiar wartości wyjściowej HbA<sub>1c</sub> oraz co najmniej jeden kolejny pomiar wartości HbA<sub>1c</sub>

Wyniki dla średniej zmiany wartości HbA<sub>1c</sub> w badanej populacji nie wykazują istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi interwencjami. Po 52 tygodniach obserwacji zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupie SAX+MET była mniejsza niż w grupie GPZ+MET (zmiana odpowiednio o: -0,57%, -0,66%). Natomiast po okresie obserwacji wynoszącym 104 tygodnie, leczenie SAX+MET skutkuje większą zmianą HbA<sub>1c</sub>, niż to ma miejsce w przypadku GPZ+MET (odpowiednio: -0,41% i -0,35%; wyniki dla FAS). Wśród pacjentów, z populacji PPS średnia różnica między interwencjami w 52. tyg. obserwacji wyniosła 0,06% na niekorzyść SAX+MET: MD = 0,06 (95% CI: -0,05; 0,16). Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

**Tabela 11. SAX+MET vs. GPZ+MET, odsetek pacjentów osiągających założony HbA<sub>1c</sub> (Goke 2010, Goke 2013)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		SAX+MET	GPZ+MET	
HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5%	52 tyg.	152/423 (35,9)	145/423 (34,3)	1,05 (0,87; 1,26)
HbA <sub>1c</sub> < 7,0% (w populacji z początkowym HbA <sub>1c</sub> ≥ 7,0%)		138/324 (42,6)	153/320 (47,8)	0,89 (0,75; 1,06)
	104 tyg.	75/324 (23,5)	73/322 (22,7)	1,02 (0,77; 1,35)

Wyniki badania Goke 2010 świadczą o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy SAX+MET a GPZ+MET w zakresie uzyskania HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%. Zarówno w grupie technologii wnioskowanej jak i w grupie komparatora efekt uzyskano u zbliżonego odsetka pacjentów, odpowiednio 35,9% i 34,3% pacjentów. Porównanie zmiany wartości HbA<sub>1c</sub> u pacjentów z wartością wyjściową ≥ 7% również nie przyniosło znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno po 52 jak i 104 tygodniach. Wartość HbA<sub>1c</sub> spadła po 52 tyg. do poziomu < 7% u 42,6% chorych w grupie SAX+MET oraz u 47,8% w grupie GPZ+MET, natomiast po 104 tyg. spadek wartości HbA<sub>1c</sub> poniżej 7% nastąpił odpowiednio u 23,5% i 22,7%.

**Tabela 12. SAX+MET vs. GPZ+MET, pozostałe punkty końcowe (Goke 2010, Goke 2013)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia zmiana (SD)		MD (95% CI)
		SAX+MET	GPZ+MET	
Zmiana masy ciała [kg]	52 tyg.	-1,1 (b.d.)	1,1 (b.d.)	-2,2 (-2,7; -1,7)
	104 tyg.	-1,5 (4,12)	1,3 (4,13)	-2,80 (-3,35; -2,25)
FPG [mg/dl]	52 tyg.	-9,0 (32,79)	-16,0 (32,79)	6,0 (1,7; 10,5)
	104 tyg.	-12,5 (3,89)	-9,8 (4,12)	-2,7 (-3,24; -2,16)
Insulina na czczo [ $\mu$ U/ml]	52 tyg.	1,0 (10,44)	1,2 (10,46)	-0,20 (-1,70; 1,30)
C-peptyd na czczo [ng/ml]		0,10 (1,23)	0,25 (1,21)	-0,15 (-0,33; 0,03)
Glukagon na czczo [pg/m]		1,8 (25,87)	6,6 (25,91)	-4,80 (-8,49; -1,11)
Proinsulina na czczo [pmol/l]		-1,1 (23,39)	4,4 (23,47)	-5,50 (-8,78; -2,22)
Zmiana funkcji komórek $\beta$ [%]		7,4 (46,9)	21,7 (46,93)	-14,30 (-21,37; -7,23)

Po 52 tygodniach obserwacji stwierdzono rozbieżną tendencję w zmianie wagi pomiędzy badanymi interwencjami. Pacjenci leczeni SAX+MET stracili w tym czasie średnio 1,1 kg, natomiast pacjenci z grupy GPZ+MET przybrali na wadze średnio 1,1 kg. Średnia różnica okazała się istotna statystycznie. Po 104 tyg. pacjenci z grupy SAX+MET ważyli średnio o 1,5 kg mniej niż w momencie włączenia do badania, a pacjenci z grupy GPZ+MET o 1,3 kg więcej niż początkowo. Różnica okazała się statystycznie istotna.

W obu grupach odnotowano spadek wartości FPG względem wartości początkowych po 52 tygodniach, ze znacznie lepszą kontrolą glikemii na czczo w grupie GPZ+MET w porównaniu z grupą SAX+MET (odpowiednio -16,0 vs. -9,0 mg/dl). Po 104 tygodniach zależność odwróciła się – większy spadek poziomu glukozy na czczo względem wartości początkowej odnotowano w grupie SAX+MET, gdzie nastąpiła zmiana średnio o -12,5 mg/dl, natomiast w grupie GPZ+MET o -9,8 mg/dl. Obydwa powyższe wyniki osiągnęły poziom istotności statystycznej. Znamienność statystyczną osiągnęły również wyniki w zakresie średniej zmiany poziomu glukagonu i proinsuliny na czczo oraz zmiany funkcji komórek  $\beta$  po 52 tyg., gdzie MD przyjęło wartość odpowiednio: -4,80 (95% CI: -8,49; -1,11), -5,50 (95% CI: -8,78; -2,22) oraz -14,30 (95% CI: -21,37; -7,23). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi interwencjami w zakresie wpływu na poziom insuliny na czczo oraz C-peptydu na czczo.

#### Badanie Scheen 2010

Wyniki bezpośredniego porównania saksagliptyny z innym inhibitorem DPP-4 – sitagliptyną, oparto o dane pochodzące z randomizowanego badania Scheen 2010. Do badania włączono 801 osób (403 w grupie SAX+MET oraz 398 w grupie SIT+MET). Średnia wieku pacjentów wyniosła 58,4 lat, większość z pacjentów (66,4%) to osoby rasy białej. Odsetek mężczyzn w grupie SAX+MET wyniósł 47,1%, natomiast w grupie SIT+MET 50,8%. Czas trwania cukrzycy w obu ocenianych grupach wynosił średnio 6,3 lat. Średnia HbA1c przed rozpoczęciem leczenia w grupie SAX+MET wyniosła 7,68%, natomiast w grupie SIT+MET 7,69%.

**Tabela 13. SAX+MET vs. SIT+MET, średnia zmiana HbA1c (Scheen 2010)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia zmiana (SD)		MD (95% CI)
		SAX+MET	SIT+MET	
HbA1c [%] (populacja FAS)	18 tyg.	-0,42 (b.d.)	-0,59 (b.d.)	0,17 (0,06; 0,28)
HbA1c [%] (populacja PPS)		-0,52 (0,71)	-0,62 (0,70)	0,09 (-0,01; 0,20)

Porównanie SAX+MET i SIT+MET wykazało podobny profil ich skuteczności dla większości z analizowanych punktów końcowych. Brak istotnych różnic między interwencjami stwierdzono w przypadku głównego punktu końcowego jakim jest zmiana wartości HbA1c od wartości początkowej w populacji PPS. Statystyczną różnicę między grupami osiągnięto dla populacji FAS.

**Tabela 14. SAX+MET vs. SIT+MET, odsetek pacjentów osiągających HbA1c  $\leq$  6,5% (Scheen 2010)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		SAX+MET	SIT+MET	
HbA1c $\leq$ 6,5% [%]	18 tyg.	105/399 (26,3)	114/392 (29,1)	0,90 (0,72; 1,13)

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których stwierdzono obniżenie poziomu HbA1c do  $\leq$  6,5% nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

**Tabela 15. SAX+MET vs. SIT+MET, pozostałe punkty końcowe (Scheen 2010)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia zmiana (SD)		MD (95% CI)
		SAX+MET	SIT+MET	
Masa ciała [kg]	18 tyg.	-0,4 (b.d.)	-0,4 (b.d.)	b.d.
FPG [mmol/l]		-0,60 (1,61)	-0,90 (1,60)	<b>0,30 (0,08; 0,52)</b>
Insulina na czczo [ $\mu$ mol/l]		-0,5 (52,49)	-3,0 (52,53)	2,50 (-5,22; 10,22)
Glukagon na czczo [pmol/ ]		-0,1 (7,22)	-1,0 (7,18)	0,90 (-0,18; 1,98)
Proinsulina na czczo [nmol/l]		-2,4 (16,48)	-3,4 (16,46)	1,00 (-1,41; 3,41)
C-peptyd na czczo [nmol/l]		0,05 (0,40)	0,01 (0,39)	0,04 (-0,02; 0,10)
Zmiana funkcji komórek $\beta$ [%]		11,0 (28,98)	13,1 (28,88)	-2,10 (-6,52; 2,32)

Brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami odnotowano w zakresie zmiany masy ciała, poziomu insuliny na czczo, poziomu glukagonu na czczo, poziomu proinsuliny na czczo, poziomu C-peptydu na czczo oraz funkcji komórek  $\beta$ . Jediną istotną statystycznie różnicą pomiędzy terapiami jest zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG). W grupie SIT+MET zmiana ta była średnio o 0,30 mmol/l większa niż w grupie SAX+MET.

### 3.3.2.2. Porównanie pośrednie

#### Badania Moses 2014, LEAD-5 (Russel-Jones 2009)

Ze względu na brak dostępnych badań bezpośrednio zestawiających efekt leczenia saksagliptyną i insuliną glargine, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie. W tym celu wykorzystano dane pochodzące z publikacji: Moses 2014 oraz LEAD-5, w których analizie poddano odpowiednio SAX vs. PLC oraz GLA vs. PLC vs. LIR. Wszystkie terapie w obydwu badaniach stosowano w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Czas obserwacji w badaniu Moses 2014 wynosił 24 tygodnie, a w badaniu LEAD-5 26 tygodni. Do badania Moses 2014 włączono 129 pacjentów przyjmujących SAX oraz 128 przyjmujących placebo. Ponad połowę stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego, kolejno 54,3% i 55,5%, natomiast średnia wieku to 57,2 lat oraz 56,8 lat. Odsetek mężczyzn wyniósł 62,0% w grupie SAX oraz 57,8% w grupie PLC. Średni poziom HbA1c przed rozpoczęciem badania wynosił 8,4% w grupie badanej oraz 8,2% w grupie kontrolnej. W publikacji nie podano informacji o długości trwania cukrzycy u osób włączonych do badania. W badaniu LEAD-5 do grupy stosującej GLA włączono 232 pacjentów, natomiast do grupy PLC 114. Średnia wieku wyniosła w obu grupach 57,5 lat. Mężczyźni stanowili 49% w grupie PLC oraz 60% w grupie GLA. W badaniu nie przedstawiono rozkładu pacjentów ze względu na rasę. Przed rozpoczęciem terapii poziom HbA1c wynosił średnio 8,2% w grupie GLA oraz 8,3% w grupie PLC. Średni czas trwania cukrzycy u pacjentów włączonych do badania wynosił odpowiednio 9,7 oraz 9,4 lat.

**Tabela 16. Porównanie pośrednie SAX vs. GLA, średnia zmiana HbA1c (Moses 2014, LEAD-5)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Zmiana (SD)	SAX vs. GLA MD (95% CI)
HbA1c [%]	Moses 2014	SAX+MET+SUL	-0,74 (0,83)	-0,19 (-1,13; 0,75)
		PLC+MET+SUL	-0,08 (0,86)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	-1,09 (1,37)	
		PLC+MET+SUL	-0,24 (1,17)	

W wyniku przeprowadzonego porównania SAX vs. GLA nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany poziomu HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowej.

**Tabela 17. Porównanie pośrednie SAX vs. GLA, odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> < 7,0% (Moses 2014, LEAD-5)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n (%)	SAX vs. GLA RR (95% CI)
Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> < 7,0%	Moses 2014	SAX+MET+SUL	39* (30,7)	1,12 (0,53; 2,37)
		PLC+MET+SUL	12* (9,4)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	106 (45,8)	
		PLC+MET+SUL	18 (15,5)	

\* liczba pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie odsetka pacjentów podanego w publikacji

Porównanie pośrednie SAX vs. GLA wykazało względnie zbliżony odsetek chorych uzyskujących po leczeniu poszczególnymi substancjami poziom HbA<sub>1c</sub> < 7,0%.

**Tabela 18. Porównanie pośrednie SAX vs. GLA, średnia zmiana (Moses 2014, LEAD-5)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Zmiana (SD)	SAX vs. GLA MD (95% CI)
Masa ciała [kg]	Moses 2014	SAX+MET+SUL	0,2 (2,2)	1,22 (0,09; 2,35)
		PLC+MET+SUL	-0,6 (2,1)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	1,6 (5,03)	
		PLC+MET+SUL	-0,42 (4,16)	
FPG [mmol/l]	Moses 2014	SAX+MET+SUL	-0,29 (2,30)	-1,88 (b.d.)
		PLC+MET+SUL	0,15 (2,24)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	-1,79 (b.d.)	
		PLC+MET+SUL	0,53 (b.d.)	
PPG [mmol/l]	Moses 2014	SAX+MET+SUL	-0,65 (3,56)	-0,71 (b.d.)
		PLC+MET+SUL	0,28 (3,47)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	-1,61 (b.d.)	
		PLC+MET+SUL	0,03 (b.d.)	

Pośrednie porównanie saksagliptyny z insuliną glargine przeprowadzone przez wnioskodawcę wykazało istotną statystycznie różnicę między interwencjami, dotyczącą zmiany masy ciała względem wartości początkowej. Leczenie saksagliptyną powoduje znamienne statystycznie mniejszy wzrost masy ciała chorych niż terapia insuliną glargine, gdzie średnia różnica między interwencjami została oszacowana na 1,22 kg (95% CI: 0,09; 2,35). W przypadku zmian poziomu FPG oraz PPG niemożliwe było oszacowanie poziomu istotności statystycznej uzyskanych wyników ze względu na brak danych dotyczących parametrów zmienności.

### 3.3.1. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

#### Badanie GENERATION (Scherthner 2015)

W odnalezionym przez analityków Agencji badaniu Scherthner 2015 (GENERATION) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania saksagliptyny i glimepirydu wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii.

Do trwającego 52 tygodnie badania włączono 720 osób, 360 z nich do stosowanej metforminy dodatkowo otrzymywało SAX w dawce 5 mg/d, natomiast kolejne 360 GLI w dawce ≤ 6 mg/d.

Badanie ukończyło 80,3% osób z grupy SAX oraz 79,2% z grupy GLI. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli HbA<sub>1c</sub> < 7,0% był zbliżony w obu grupach i wyniósł kolejno 37,9% i

38,2% (OR=0,99, CI 95% 0,73; 1,34). Istotność statystyczną dla odsetka osób z HbA1c < 7.0% osiągnięto w podgrupach z podziałem na wiek, tj. SAX było skuteczniejsze, niż GLI wśród pacjentów < 75 lat (39,2% vs 33,3%) i mniej skuteczne u osób ≥ 75 lat (35,9% vs 45,5%). Odsetek potwierdzonej/ciężkiej hipoglikemii był niższy w grupie SAX, niż w grupie GLI (1,1% vs 15,3%). Liczba występujących zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obydwu badanych grupach.

### 3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### 3.3.2.1. Porównanie bezpośrednie

##### Badanie Goke 2010 (Goke 2013)

W badaniu Goke 2010 po 52 tygodniach obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie SAX+MET niż w grupie GPZ+MET, odpowiednio u 60,7% i 68,1% pacjentów. Jednocześnie w badaniu wskazano, że stosowanie SAX+MET powiązane jest z istotnie statystycznie mniejszym odsetkiem wystąpień zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w porównaniu z grupą GPZ+MET. AEs związane z leczeniem wystąpiły u 9,8% pacjentów z grupy SAX+MET oraz u 31,2% z grupy GPZ+MET po 52 tyg. obserwacji oraz kolejno u 10,5% i 33,3% po 104 tygodniach obserwacji. Dane dotyczące pozostałych punktów końcowych nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

**Tabela 19. SAX+MET vs. GPZ+MET, zdarzenia niepożądane ogółem (Goke 2010, Goke 2013)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		RR (95% CI)
		SAX+MET (N=428)	GPZ+MET (N=430)	
AEs ogółem	52 tyg.	260 (60,7)	293 (68,1)	<b>0,89 (0,81; 0,99)</b>
	104 tyg.	287 (67,1)	312 (72,6)	0,92 (0,85; 1,01)
AEs związane z leczeniem	52 tyg.	42 (9,8)	134 (31,2)	<b>0,31 (0,23; 0,43)</b>
	104 tyg.	45 (10,5)	142 (33,3)	<b>0,32 (0,23; 0,43)</b>
AEs pow. przerwanie leczenia	52 tyg.	18 (4,2)	19 (4,4)	0,95 (0,51; 1,79)
	104 tyg.	21 (4,9)	24 (5,6)	0,88 (0,50; 1,55)
SAE ogółem	52 tyg.	39 (9,1)	32 (7,4)	1,22 (0,78; 1,92)
	104 tyg.	54 (12,6)	55 (12,8)	0,99 (0,69; 1,40)
SAE pow. przerwanie leczenia	52 tyg.	8 (1,9)	8 (1,9)	1,00 (0,38; 2,65)
	104 tyg.	11 (2,6)	12 (2,8)	0,92 (0,41; 2,06)

Wyniki szczegółowych zdarzeń niepożądanych w badaniu Goke 2010 (Goke 2013) wskazują na istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami w zakresie występowania hipoglikemii. Hipoglikemię po 52 tygodniach obserwacji odnotowano u 3,0% osób w grupie SAX+MET oraz 36,3% w grupie GPZ+MET, po 104 tygodniach odsetek wyniósł odpowiednio 3,5% oraz 38,4%. Hipoglikemia potwierdzona ≤ 50 mg/dl wystąpiła tylko u leczonych GPZ+MET (8,1% pacjentów po 52 tyg. oraz 9,1% po 104 tyg. obserwacji). Dane dotyczące pozostałych punktów końcowych nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 20. SAX+MET vs. GPZ+MET, szczegółowe zdarzenia niepożądane (≥4% w grupie) (Goke 2010, Goke 2013)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		RR (95% CI)
		SAX+MET (N=428)	GPZ+MET (N=430)	
Hipoglikemia	52 tyg.	13 (3,0)	156 (36,3)	0,08 (0,05; 0,15)
	104 tyg.	15 (3,5)	165 (38,4)	0,09 (0,05; 0,15)
Hipoglikemia potwierdzona ≤ 50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)	52 tyg.	0 (0)	35 (8,1)	0,01 (0,001; 0,21)
	104 tyg.	0 (0)	39 (9,1)	0,01 (0,001; 0,19)

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		RR (95% CI)
		SAX+MET (N=428)	GPZ+MET (N=430)	
Zapalenie nosogardzieli	52 tyg.	41 (9,6)	37 (8,6)	1,11 (0,73; 1,70)
	104 tyg.	46 (10,7)	41 (9,5)	1,13 (0,76; 1,68)
Biegunka	52 tyg.	22 (5,1)	16 (3,7)	1,38 (0,74; 2,59)
	104 tyg.	28 (5,8)	17 (4,0)	1,48 (0,81; 2,70)
Reakcje nadwrażliwości	52 tyg.	1 (0,2)	2 (0,5)	0,50 (0,05; 5,52)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	104 tyg.	25 (5,8)	16 (3,7)	1,57 (0,85; 2,90)
Nadciśnienie	104 tyg.	19 (4,4)	30 (7,0)	0,64 (0,36; 1,11)

**Badanie Scheen 2010**

Wyniki badania Scheen 2010 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane / zdarzenie niepożądane związane z leczeniem / zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia / ciężkie zdarzenie niepożądane były zbliżone w obydwu grupach. Dla żadnego z powyższych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami SAX+MET a SIT+MET.

**Tabela 21. SAX+MET vs. SIT+MET, zdarzenia niepożądane ogółem (Scheen 2010)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		SAX+MET (N=403)	SIT+MET (N=398)	
AEs ogółem	18 tyg.	190 (47,1)	188 (47,2)	1,00 (0,86; 1,16)
AEs związane z leczeniem		21 (5,2)	30 (7,5)	0,69 (0,40; 2,46)
AEs pow. przerwanie leczenia		9 (2,2)	9 (2,3)	0,99 (0,40; 2,46)
SAE ogółem		7 (1,7)	5 (1,3)	1,38 (0,44; 4,32)

Wyniki z próby Scheen 2010 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W analizie dostępnych danych tylko dla liczby pacjentów z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej odnotowano istotnie statystyczną różnicę między grupą SAX+MET a grupą SIT+MET.

**Tabela 22. SAX+MET vs. SIT+MET, szczegółowe zdarzenia niepożądane (≥4% w grupie) (Scheen 2010)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)		RR (95% CI)
		SAX+MET (N=403)	SIT+MET (N=398)	
Hipoglikemia	18 tyg.	13 (3,2)	11 (2,8)	1,17 (0,53; 2,57)
Zapalenie nosogardzieli		16 (4,0)	16 (4,0)	0,99 (0,50; 1,95)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		8 (2)	20 (5)	0,40 (0,18; 0,89)
Skórne AEs związane z leczeniem		3 (0,7)	6 (1,5)	0,49 (0,12; 1,96)
Biegunka		10 (2,5)	10 (2,5)	0,99 (0,42; 2,35)
Reakcje nadwrażliwości		23 (5,7)	21 (5,3)	1,08 (0,61; 1,92)
Zakażenie górnych dróg oddechowych		9 (2,2)	4 (1,0)	2,22 (0,69; 7,16)
Grypa		23 (5,7)	23 (5,8)	0,99 (0,56; 1,73)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		37 (9,2)	42 (10,6)	0,87 (0,54; 1,40)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		101 (25,1)	100 (25,1)	0,99 (0,79; 1,27)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		29 (7,2)	33 (8,3)	0,87 (0,54; 1,40)

## 3.3.2.2. Porównanie pośrednie

Badania Moses 2014, LEAD-5 (Russel-Jones 2009)

Porównanie pośrednie saksagliptyny z insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, przeprowadzone z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora, wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa obu technologii. Na podstawie porównania wyników obu badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między SAX i GLA w żadnym z ocenianych punktów końcowych, dla których przeprowadzono analizę.

**Tabela 23. Zdarzenia niepożądane (≥4% osób w którejkolwiek grupie) (Moses 2014, LEAD-5)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	SAX vs. GLA RR (95% CI)
AEs ogółem	Moses 2014	SAX+MET+SUL	129	81 (62,8)	0,90 (0,69; 1,17)
		PLC+MET+SUL	128	91 (71,7)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	232	127 (54,7)	
		PLC+MET+SUL	114	64 (56,1)	
Hipoglikemia*	Moses 2014	SAX+MET+SUL	129	13 (10,1)	0,93 (0,36; 2,44)
		PLC+MET+SUL	128	8 (6,3)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	232	67 (28,9)	
		PLC+MET+SUL	114	19 (16,7)	
Zapalenie nosogardzieli	Moses 2014	SAX+MET+SUL	129	8 (6,2)	0,52 (0,17; 1,55)
		PLC+MET+SUL	128	12 (9,4)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	232	26 (11,2)	
		PLC+MET+SUL	114	10 (8,8)	
Biegunka	Moses 2014	SAX+MET+SUL	129	7 (5,4)	5,56 (0,93; 33,12)
		PLC+MET+SUL	128	5 (3,9)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	232	3 (1,3)	
		PLC+MET+SUL	114	6 (5,3)	
Nadciśnienie	Moses 2014	SAX+MET+SUL	129	7 (5,4)	4,23 (0,52; 34,43)
		PLC+MET+SUL	128	2 (1,6)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	232	5 (2,2)	
		PLC+MET+SUL	114	3 (2,6)	
Dyslipidemia	Moses 2014	SAX+MET+SUL	129	5 (3,9)	4,44 (0,38; 51,50)
		PLC+MET+SUL	128	7 (5,5)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	232	1 (0,4)	
		PLC+MET+SUL	114	3 (2,6)	
Zakażenie dróg moczowych	Moses 2014	SAX+MET+SUL	129	4 (3,1)	0,68 (0,08; 5,81)
		PLC+MET+SUL	128	8 (6,3)	
	LEAD-5	GLA+MET+SUL	232	3 (1,3)	
		PLC+MET+SUL	114	2 (1,8)	

\* hipoglikemia w badaniu Moses 2014 - objawowa hipoglikemia potwierdzone lub nie pomiarem stężenia glukozy we krwi; w badaniu LEAD-5 objawy hipoglikemii przy stężeniu glukozy <3,1 mmol/l



### 3.3.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

#### ChPL Komboglyze

Ze względu na brak badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze, przy jednoczesnym wykazaniu biorównoważności produktu Komboglyze z saksagliptyną i metforminą stosowanymi w skojarzeniu w ChPL zostały przedstawione działania niepożądane odnotowane w wyniku oddzielnego stosowania saksagliptyny i metforminy.

#### Najczęstsze działania niepożądane na podstawie ChPL Komboglyze:

„Zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako przynajmniej prawdopodobnie związane z lekiem i zgłoszone u przynajmniej dwóch pacjentów w grupie stosującej saksagliptynę w dawce 5 mg w porównaniu do grupy kontrolnej, zależnie od sposobu stosowania, są opisane poniżej.

Stosowanie w monoterapii: zawroty głowy (często) i zmęczenie (często).

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą: dyspepsja (często) i bóle mięśni (często).

Rozpoczynanie leczenia w skojarzeniu z metforminą: zapalenie błony śluzowej żołądka (często), bóle stawów (niezbyt często), bóle mięśni (niezbyt często) i zaburzenia erekcji (niezbyt często).

Saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika: zawroty głowy (często); zmęczenie (często) oraz wzdęcie (często).”

#### Komunikat FDA

Wnioskodawca opisał w AKL komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania leku Komboglyze. FDA ostrzega przed ryzykiem wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania saksagliptyny, a także zwraca uwagę na zgłaszanie ostrego zapalenia trzustki i ciężkich reakcji nadwrażliwości przez chorych stosujących saksagliptynę po wprowadzeniu leku do obrotu. Dodatkowo FDA informuje o podjętych pracach nad określeniem ryzyka wystąpienia niewydolności serca podczas stosowania saksagliptyny u chorych z cukrzycą typu 2, w tym informuje o prośbie o udostępnienie danych z badań klinicznych przez podmiot odpowiedzialny. Działania podjęto w oparciu o wstępne doniesienia dotyczące zwiększonego ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Ostrzeżenia te mają charakter informacyjny.

#### Komunikat URPL

Komunikat z dnia 01.03.2012 r. zamieszczony na stronie internetowej URPL zwraca uwagę na przeciwwskazanie do stosowania saksagliptyny wśród pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie, włączając reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk naczynioruchowy, które wystąpiły w związku ze stosowaniem saksagliptyny lub jakiegokolwiek innego inhibitora DPP-4. W przypadku podejrzenia wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości na saksagliptynę, należy zaprzestać jej stosowania.

Ponadto, w odniesieniu do zapalenia trzustki zwrócono uwagę na konieczność poinformowania pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki w postaci długotrwałego, silnego bólu brzucha. Jeśli występuje podejrzenie zapalenia trzustki, należy zaprzestać stosowania saksagliptyny.

#### Badanie SAVOR-TIMI 53

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania SAVOR-TIMI 53, dotyczącego długoterminowego bezpieczeństwa SAX. SAVOR-TIMI 53 to randomizowane badanie kliniczne IV fazy z zaślepieniem, którego celem było ustalenie wpływu leczenia SAX na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Do badania włączono 16 492 pacjentów z cukrzycą typu 2, chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub z czynnikiem ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, poziomem HbA<sub>1c</sub> w przedziale 6,5-12%. Pacjenci zostali losowo, w układzie 1:1, przydzieleni do dwóch grup – saksagliptyny podawanej w dawce 5 mg/d (lub 2,5 mg, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek, gdy eGFR ≤ 50 ml) lub placebo (pacjenci byli równocześnie leczeni innymi lekami przeciwcukrzycowymi (głównie metforminą, insuliną oraz pochodnymi sulfonilomocznika) oraz kardiologicznymi).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w próbie było określenie częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego. Wyniki przedstawiono dla populacji zgodnej z intencją leczenia (populacja ITT).

**Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa saksagliptyny w porównaniu do placebo (SAVOR-TIMI 53)**

Punkt końcowy	SAX (N=8280) n (%)	PLC (N=8212) n (%)	HR (95% CI)
Zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny	613 (7,3)	609 (7,2)	1,00 (0,89; 1,12)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca lub rewaskularyzacji wieńcowej	1059 (12,8)	1034 (12,4)	1,02 (0,94; 1,11)
Zgon niezależnie od przyczyny	420 (4,9)	378 (4,2)	1,11 (0,96; 1,27)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	269 (3,2)	260 (2,9)	1,03 (0,87; 1,22)
Zawał mięśnia sercowego	265 (3,2)	278 (3,4)	0,95 (0,80; 1,12)
Udar niedokrwienny	157 (1,9)	141 (1,7)	1,11 (0,88; 1,39)
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	97 (1,2)	81 (1,0)	1,19 (0,89; 1,60)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	289 (3,5)	228 (2,8)	1,27 (1,07; 1,51)
Hospitalizacja z powodu rewaskularyzacji wieńcowej	423 (5,2)	459 (5,6)	0,91 (0,80; 1,04)
Podwojenie stężenia kreatyniny, rozpoczęcie dializy, przeszczep nerki lub stężenie kreatyniny >6,0 mg/dl	194 (2,2)	178 (2,0)	1,08 (0,88; 1,32)
Hospitalizacja z powodu hipoglikemii	53 (0,6)	43 (0,5)	1,22 (0,82; 1,83)

Jedyną istotną statystycznie różnicą w odniesieniu do powyżej przedstawionych punktów końcowych okazało się ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, które wśród pacjentów z grupy SAX występowało u 3,5% osób, a w grupie PLC 2,8%. W opinii autorów badania wynik ten był niespodziewany.

### Uwagi analityków Agencji

#### 1. Badanie SAVOR-TIMI 53

W badaniu SAVOR-TIMI 53 przedstawiono również wyniki analizy profilu bezpieczeństwa, które nie zostały przedstawione przez wnioskodawcę. W grupie SAX w porównaniu do grupy PLC zaobserwowano istotnie statystycznie większą częstość zaburzeń czynności nerek (SAX 5,8%, PLC 5,1%,  $p = 0,04$ ), hipoglikemii (SAX 15,3%, PLC 13,4 %,  $p < 0,001$ ), w tym ciężkiej hipoglikemii (SAX 2,1%, PLC 1,7%,  $p = 0,047$ ). Dodatkowo w badaniu obrzęk naczynioruchowy wystąpił u 8 pacjentów w grupie SAX oraz u 1 pacjenta w grupie PLC ( $p = 0,04$ ), z czego żaden z przypadków nie okazał się śmiertelny.

Autorzy badania wskazują również na poprawę w grupie SAX w zakresie rozwoju i progresji mikroalbuminurii, przy czym w opinii autorów niepewne jest czy wielkość zaobserwowanego efektu (poprawa u 10,7% pacjentów w grupie SAX oraz 8,7% w grupie PLC, pogorszenie u 13,3% w grupie SAX oraz 15,9% w grupie PLC) może wpłynąć na zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych oraz nefrologicznych.

#### 2. Zapalenie trzustki

Analitycy Agencji odnaleźli dokument francuskiej Narodowej Agencji Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM), w którym przedstawiono dane dotyczące ryzyka zapalenia trzustki po przyjmowaniu analogów GLP-1 (eksenatyd/liraglutyd), analogów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna), metforminy, pochodnych sulfynomocznika/ginidy, akarbozy, pochodnych tiazolidynodionu oraz insuliny. Dane opierają się na zgłaszanych przypadkach SAEs u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych przynajmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym, zebranych w okresie od marca 2008 do marca 2013 roku. Na 3109 zgłoszonych przypadków, 147 dotyczyło zapalenia trzustki, w tym 67 po leczeniu analogami DPP-4. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 25. Przypadki zapalenia trzustki wśród pacjentów z cukrzycą typu 2**

Grupa leków/ lek	Zapalenie trzustki (N=147)	Brak zapalenia trzustki (N=2962)	aROR*	95% CI	p
Analogi GLP-1	58	150	29,36	16,02-53,81	<0,0001
- eksenatyd	19	52	28,29	12,84-62,34	<0,0001
- liraglutyd	39	99	30,36	15,36-60,01	<0,0001

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Grupa leków/ lek	Zapalenie trzustki (N=147)	Brak zapalenia trzustki (N=2962)	aROR*	95% CI	p
Analogi DPP-4	67	421	12,08	7,30-20,0	<0,0001
- sitagliptyna	53	315	12,36	7,29-20,97	<0,0001
- wildagliptyna	9	87	7,43	3,14-17,58	<0,0001
- saksagliptyna	5	23	15,09	4,32-52,72	<0,0001
Leki inkretynowe łącznie	122	568	15,62	9,81-24,87	<0,0001
Metformina	84	1841	0,86	0,59-1,26	0,438
Pochodne sulfynomocznika / glinidy	53	1381	1,24	0,83-1,85	0,295
Akarboza	2	137	0,41	0,09-1,89	0,255
Pochodne tiazolidynodionu	2	235	0,31	0,07-1,32	0,114
Insulina	14	356	0,84	0,45-1,57	0,587

\* względny iloraz szans skorygowany (ang. adjusted relative odds ratios) ze względu na wiek, płeć, historię zapalenia trzustki, innych metod leczenia cukrzycy typu 2, równoczesne stosowanie leków z „ryzykiem trzustkowym” (fr. risque pancréatique)

W publikacji Egan 2014 przedstawiono wyniki wspólnej oceny FDA oraz EMA, której celem była ocena wpływu stosowania leków inkretynowych na występowanie zapalenia trzustki oraz raka trzustki, u pacjentów z cukrzycą. Działając równolegle, obydwie agencje przeprowadziły przegląd dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa. Na podstawie tego przeglądu nie odnaleziono przekonujących dowodów wskazujących na ryzyko wystąpienia zapalenia lub raka trzustki w trakcie leczenia sitagliptyną. W publikacji przedstawiono także wyniki dla dwóch badań oceniających wpływ leczenia saksagliptyną (badanie SAVOR-TIMI 53) oraz alogliptyną (badanie EXAMINE) na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zgodnie z ich wynikami liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem trzustki była mała i porównywalna w grupach badanych i grupach placebo (odpowiednio 22 i 16 w badaniu SAVOR-TIMI 53 oraz 12 i 8 w badaniu EXAMINE). Tylko w badaniu SAVOR-TIMI 53 odnotowano przypadki raka trzustki, 5 w grupie przyjmującej saksagliptynę oraz 12 w grupie placebo.

FDA oraz EMA przeprowadziły także niezależne przeglądy badań obserwacyjnych. Obie agencje zgodnie wskazują, iż informacje dotyczące ryzyka występowania zapalenia i raka trzustki po leczeniu lekami inkretynowymi, przedstawione w literaturze naukowej i mediach są niespójne z aktualnie dostępnymi danymi. W konsekwencji FDA oraz EMA nie ustaliły końcowych wniosków. Zapalenie trzustki nadal będzie uważane za możliwe ryzyko wynikające ze stosowania leków inkretynowych. W opinii obydwu agencji obecny stan wiedzy jest w wystarczający sposób odzwierciedlony zapisami w ChPL.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnalaziono 6 analiz oceniających opłacalność stosowania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki 5 z nich (w których SAX+MET porównywano z przyjętymi w analizie komparatorami) zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Publikacja	Kraj/Metodyka	Populacja	Porównanie	Wyniki* / Wnioski
<b>Grzeszczak 2012</b>  <u>Finansowanie:</u> Bristol Myers Squibb, AstraZeneca	Polska Cardiff Diabetes Model Horyzont: dożywni	Pacjenci z T2DM po niepowodzeniu leczenia metforminą lub pochodną sulfonylomocznika,	SAX+MET vs ins. NPH+MET	<u>Wyniki (ICUR):</u> 27 454 PLN/QALY <u>Wnioski:</u> SAX+MET może stanowić kosztowo- efektywną opcję terapeutyczną w porównaniu do insuliny+MET w leczeniu T2DM po niepowodzeniu leczenia I linią w Polsce.
<b>Erhardt 2012</b>  <u>Finansowanie:</u> Bristol Myers Squibb, AstraZeneca	Niemcy Cardiff Diabetes Model Horyzont: dożywni	Pacjenci z T2DM po niepowodzeniu leczenia metforminą	SAX+MET vs GLI+ MET	<u>Wyniki (ICUR):</u> 13 931 €/QALY (58 183 PLN/QALY) <u>Wnioski:</u> Stosowanie SAX wpływa na poprawę wyników zdrowotnych przy dodatkowym koszcie, który może być akceptowalny w niemieckim systemie zdrowia.
<b>Granstrom 2012</b>  <u>Finansowanie:</u> Bristol Myers Squibb, AstraZeneca	Szwecja Cardiff Diabetes Model Horyzont: dożywni	Pacjenci z T2DM po niepowodzeniu leczenia metforminą	SAX+MET vs GLI+ MET	<u>Wyniki (ICUR):</u> 91 260 SEK/QALY (42 856 PLN/QALY) <u>Wnioski:</u> SAX+MET jest terapią kosztowo- efektywną w porównaniu do GLI+MET w leczeniu T2DM po niepowodzeniu stosowania MET w Szwecji.
<b>Elgart 2013</b>  <u>Finansowanie:</u> Bristol Myers Squ bb	Argentyna Cardiff Diabetes Model Horyzont: 20 lat	Pacjenci z T2DM po niepowodzeniu leczenia metforminą	SAX+MET vs SUL+ MET	<u>Wyniki (ICUR):</u> 7 374 \$/QALY (22 327 PLN/QALY) <u>Wnioski:</u> SAX+MET jest terapią kosztowo- efektywną w porównaniu do SUL+MET w leczeniu T2DM po niepowodzeniu stosowania MET w Argentynie.
<b>Bergenheim 2012</b>  <u>Finansowanie:</u> AstraZeneca	USA Cardiff Diabetes Model Horyzont: 5 i 40 lat	Pacjenci z T2DM po niepowodzeniu leczenia metforminą	SAX+MET vs GLI+ MET	<u>Wyniki (ICUR):</u> 1 047 \$/QALY (3 170 PLN/QALY) <sup>^</sup> <u>Wnioski:</u> SAX+MET jest terapią kosztowo- efektywną w porównaniu do GLI+MET w leczeniu T2DM po niepowodzeniu stosowania MET w USA

\* w nawiasach przeliczenia Wnioskodawcy

<sup>^</sup> dla horyzontu 40 lat

#### Uwagi analityków Agencji

Wyniki wszystkich powyższych analiz ekonomicznych wskazują na kosztową efektywność SAX+MET w porównaniu do wybranych komparatorów we wnioskowanym wskazaniu. Należy zauważyć, iż wszystkie odnalezione analizy zostały przeprowadzone przy pomocy modelu Cardiff, a jako źródło finansowania we wszystkich publikacjach podano Bristol Myers Squibb/AstraZeneca, czyli podmiot odpowiedzialny dla leków Komboglyze (SAX/MET) oraz Onglyza (SAX).

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 u dorosłych w porównaniu z:

- pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

### Porównywane interwencje

SAX/MET vs SUL+MET

SAX/MET vs insulina+MET+SUL

### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

### Horyzont czasowy

Dożywotni

### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

### Koszty

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił następujące medyczne koszty kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty pasków i nakłuwaczy;
- koszty leczenia powikłań.

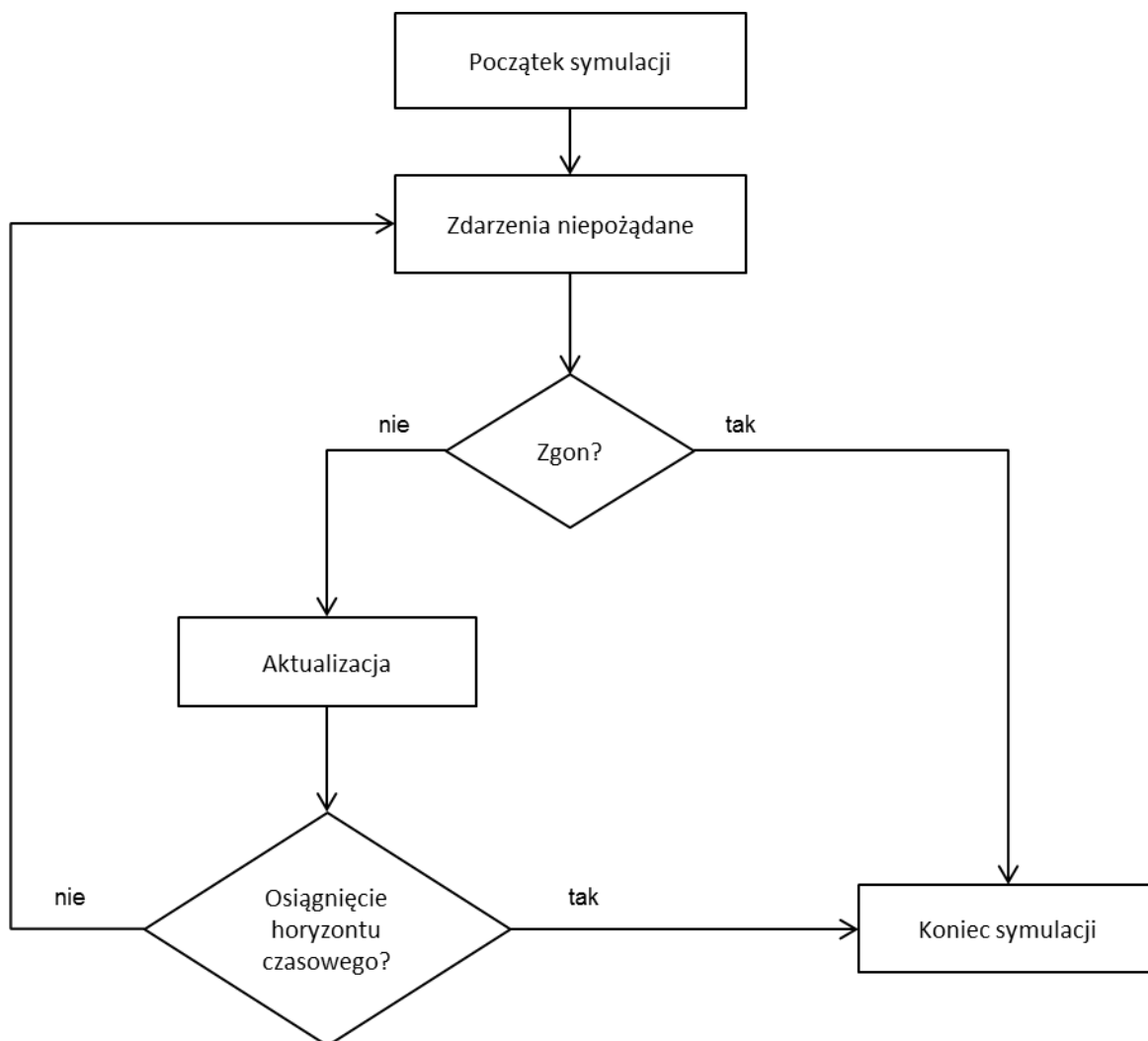
### Model

Do przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 wykorzystano Cardiff Long Term Model. Model jest symulacją zdarzeń dyskretnych (ang. discrete event simulation, DES) ze stałym przyrostem czasu. Przyrost czasu wynosi rok. Model został zaprojektowany do symulacji grupy chorych przez okres maksymalnie 40 lat.

Dla pojedynczego pacjenta symulacja rozpoczyna się od przypisania mu wejściowych charakterystyk (dane demograficzne, profil czynników ryzyka). Pacjent przechodzi przez model w rocznych cyklach. Na początku każdego cyklu następuje weryfikacja pod kątem wystąpienia zdefiniowanych zdarzeń niepożądanych, w tym zgonu. Na końcu cyklu pacjentowi zostają naliczone efekty (zdrowotne oraz koszty). W sytuacji niewystąpienia zgonu pacjent rozpoczyna kolejny cykl ze zaktualizowaną charakterystyką (zależną również od zastosowanego leczenia). Obecność pacjenta w modelu trwa do momentu zgonu lub maksymalnie 40 lat. W przypadku śmierci pacjenta następuje zakończenie symulacji dla tego chorego, następnie proces rozpoczyna się od początku dla kolejnego pacjenta.

Uproszczony schemat modelu Wnioskodawcy został przedstawiony na rysunku poniżej.

Rysunek 2. Uproszczony schemat modelu wnioskodawcy



### Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 27. Parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Skuteczność	Tab. 8 i 9 w AE wnioskodawcy	Przeгляд systematyczny w AKL wnioskodawcy
Użyteczności	Tab. 4 i 5 w AE wnioskodawcy	Badanie UKPDS 62, inne źródła
Koszt jednostkowy SAX/MET	Tab. 13 AE wnioskodawcy	Wniosek refundacyjny
Koszty jednostkowe komparatorów	Tab. 14 AE wnioskodawcy	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: Obwieszczenia MZ, dane NFZ
Koszty rocznej terapii	Tab. 16 AE wnioskodawcy	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: Obwieszczenia MZ, dane NFZ
Koszty leczenia powikłań	Tab. 18 AE wnioskodawcy	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: Grzeszczak 2012, dane MZ, opinie ekspertów

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dane w odnalezionych badaniach klinicznych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich

stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie, a wiele z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne.”

- „Ze względu na specyfikę modelu przyjęto odmienne wartości graniczne HbA1c dla analizowanych porównań. W trakcie pierwszego roku (pierwszego cyklu) u pacjenta następuje redukcja poziomu HbA1c zależnie od schematu leczenia, dla których wyjściową charakterystykę chorych oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przypisano w oparciu o odpowiednie badania kliniczne. W przypadku, gdy pierwsza linia leczenia nie powoduje obniżenia poziomu HbA1c poniżej wartości granicznej HbA1c w modelu linia ta jest pomijana i od razu uwzględniana jest kolejna linia leczenia, tj. insulinoterapia.”
- „W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że koszty powikłań związanych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.”

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	–
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	TAK: w terapii dwulekowej w opinii analityków Agencji komparator został wybrany prawidłowo NIE: w terapii trójkowej w opinii analityków Agencji komparator został wybrany nieprawidłowo. Patrz komentarz pod tabelą.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK / NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	Komentarz pod tabelą dot. BMI.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	–
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE	Wyszukiwanie badań dot. użyteczności przeprowadzone przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowe. Brak jest jasnych kryteriów wyboru zestawu użyteczności.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	Koszty insuliny, wzrost BMI, dawkowanie SUL+MET. Patrz komentarz pod tabelą.

## Uwagi analityków Agencji

### 1. Technika analityczna

Zgodnie z wynikami AKL nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego w odnalezionych badaniach (zmiana HbA1c). Zmiana absolutna HbA1c była większa (bardziej korzystna) w przypadku komparatora niż w przypadku wnioskowanej technologii.

Zgodnie z AKL wnioskodawcy średnia zmiana poziomu HbA1c w grupie SAX+MET była mniejsza niż w grupie GPZ+MET (Goke 2010). Zmiana ta wyniosła odpowiednio -0,57% i -0,66% w populacji FAS oraz -0,74% i -0,80% w populacji PPS. W pośrednim porównaniu między SAX+MET+SUL a GLA+MET+SUL (Moses 2014, LEAD-5) zmiana HbA1c wyniosła odpowiednio -0,66% oraz -0,85%.

Złożony wniosek obejmuje dwa wskazania refundacyjne:

- dwulekowa terapia doustna,
- trójlekowa terapia doustna.

Z włączonych do AKL badań w terapii dwulekowej uwzględniono porównanie z GPZ+MET (Goke 2010) oraz SIT+MET (badanie Scheen 2010). Z wymienionych refundowana obecnie jest jedynie terapia GPZ+MET. Wyniki badania Goke 2010 wskazują na brak wyższości SAX+MET nad GPZ+MET (w badaniu testowana była hipoteza noninferiority, nie testowano zaś hipotezy superiority).

Dla terapii trójlekowej w AKL wnioskodawcy uwzględniono porównanie z PLC+MET+SUL (Moses 2014). Zgodnie z wykazem leków refundowanych w cukrzycy refundowane są następujące terapie doustne: akarboza, metformina oraz pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd). Refundowaną trójlekową terapią doustną jest więc stosowanie akarbozy, metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. W AKL nie przedstawiono badania klinicznego wskazującego na wyższość wnioskowanej technologii nad tak zdefiniowanym komparatorem.

### W związku z powyższym w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wydaje się jednakże, iż dla doustnej terapii trójlekowej z zastosowanie produktu leczniczego Komboglyze właściwym z punktu widzenia praktyki klinicznej w Polsce komparatorem jest insulinoterapia prosta z/bez metforminy (patrz również dyskusja w Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy).

### 2. Dawkowanie SAX/MET vs SUL+MET

W trakcie szacowania rocznych kosztów leczenia wnioskodawca przyjął, iż stosowaną dawką SAX/MET będą dwie tabletki dziennie. Oznacza to, iż pacjent otrzyma 5 mg Sax oraz 1 700 lub 2 000 mg MET. Jak wskazano w ocenie analizy klinicznej wnioskodawcy w badaniach u części pacjentów stosowano dawki MET wyższe niż dostarczane w dwóch tabletkach Komboglyze.

Wnioskodawca uwzględnił rzeczywistą dawkę MET w ramieniu komparatora (GPZ+MET) natomiast nie uwzględnił korekty w ramieniu interwencji. W opinii analityków Agencji, w związku z wartościami wskazanymi w publikacji Goke 2010, zasadne byłoby w grupie komparatora uwzględnienie MET w dawce 2 000 mg, czyli niższej niż wskazana przez wnioskodawcę. Przyjęcie zawyżonych wartości w ramieniu komparatora skutkuje zaniżoną wartością współczynnika kosztów użyteczności.

### 3. Koszty insulinoterapii

Wnioskodawca w ramach szacowania kosztów insulinoterapii w ramieniu komparatora uwzględnił w początkowym leczeniu również analogi długodziałające. Podejście to jest w opinii analityków niewłaściwe gdyż analogi te są refundowane dopiero po niepowodzeniu insuliny NPH. To insuliny NPH powinny stanowić koszt insuliny w ramieniu komparatora.

### 4. Prognozowana zmiana HbA1c, graniczna wartość HbA1c

W wariantcie podstawowym dla porównania SAX/MET z GPZ+MET przy przyjętej skuteczności oraz założonym przez wnioskodawcę granicznym poziomie zmiany terapii (HbA1c 7%) zastosowanie porównywanych interwencji leczenie za pomocą interwencji i komparatora trwa jedynie 1 rok. W opinii analityków podejście to jest wątpliwe. Przede wszystkim kryteria kontroli glikemii według wytycznych powinny być ustalane indywidualnie, a zbyt szybkie ich osiąganie może być nawet niekorzystne dla niektórych pacjentów. Wobec skuteczności w pierwszym roku obydwu technologii wydaje się, iż zasadne będzie kontynuowanie leczenia.



## 5. Bezpieczeństwo

W modelu nie uwzględniono spadków użyteczności i kosztów związanych z występowaniem działań niepożądanych (nie licząc hipoglikemii). Przedstawione w AKL wnioskodawcy dane dotyczące profilu bezpieczeństwa nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić czy różnice w profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w stosunku do komparatorów są znaczące. Wobec powyższego w opinii analityków Agencji podejście to można uznać w tym momencie za uzasadnione.

## 6. Użyteczność podstawowa

Wnioskodawca oszacował wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie Health Survey for England. Użycie wartości brytyjskich wydaje się uzasadnione z powodu braku polskich wartości spadków użyteczności (wartości takie nie zostały odnalezione przez wnioskodawcę) i wykorzystania wartości brytyjskich w modelu.

Wartości te odpowiadają jednak populacji ogólnej nie zaś pacjentom z cukrzycą typu 2. Odnalezione przez wnioskodawcę publikacje wskazują, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2 bazowa użyteczność będzie niższa (wartości ok. 0,7-0,8). W opinii analityków Agencji nieuwzględnienie tej różnicy nie wpłynie na wyniki inkrementalne, zawyży jednak wyniki całkowite w poszczególnych grupach (interwencjach).

## 7. Prognozowana zmiana BMI (wagi pacjenta)

Wnioskodawca zakłada w modelu, iż początkowy efekt interwencji w odniesieniu do wagi pacjenta będzie trwał do końca życia, tj. różnica osiągnięta w pierwszym roku zastosowania interwencji będzie propagowana. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia takiego podejścia. W opinii analityków Agencji założenie to jest obciążone znaczną niepewnością.

Propagowanie różnicy w wadze pacjenta w zależności od zastosowanej interwencji (nawet jeśli interwencja była stosowana tylko przez rok) przy jednoczesnym przypisaniu dość wysokiej wartości spadku użyteczności związanego ze zmianą BMI, powoduje, iż jest ona głównym czynnikiem wpływającym na uzyskiwany w modelu efekt zdrowotny.

Dodatkowo należy podkreślić, iż wnioskodawca nie przeprowadził pełnej dyskusji dot. wyboru użyteczności. Odnalezione przez wnioskodawcę publikacje wskazują na szeroki zakres przyjmowanych spadków użyteczności, przy czym w niektórych publikacjach założono brak spadku ze względu na niepewność trwałości efektu. Najczęściej przedstawiane są wartości spadku użyteczności w zakresie od ok. 0,002 do 0,006 jednostki.

Wprawdzie wnioskodawca „ze względu na niepewny charakter parametru” przeprowadził analizę wrażliwości, jednakże w jej ramach „testowano jego odchylenie o  $\pm 50\%$ ”. Zakres ten wobec odnalezionych przez wnioskodawcę danych, jest w opinii analityków Agencji zbyt mały.

## 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz przedstawiono tylko z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w celu ich łatwiejszej interpretacji. Wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

**Tabela 29. Wyniki AE wnioskodawcy, perspektywa wspólna**

Parametr	Terapia dwulekowa		Terapia trójkowa	
	SAX/MET	SUL+MET	SAX/MET+SUL	INS+MET+SUL
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■		■	
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■		■	
ICUR [zł/QALY]	11 626		35 719	
Progowa CZN [zł]	1 372,26		390,17	

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta oszacowano na poziomie 11 626 PLN/QALY. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN na 1 372,26 zł za opakowanie.

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta oszacowano na poziomie 35 719 PLN/QALY. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN na 390,17 zł za opakowanie.

#### 4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian:

- dyskontowanie (w oparciu o wytyczne AOTMiT)
- horyzont czasowy 20 lat;
- zmiana kosztów powikłań  $\pm 20\%$ ;
- zmiana kosztów komparatora o  $\pm 10\%$ ;
- utrata użyteczności związanej z BMI o  $\pm 50\%$ ;
- wartości alternatywne skuteczności i bezpieczeństwa dla 104 tyg. obserwacji i w populacji FAS
- zmiana wartości granicznej dla HbA1c z 7% na 8%

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania SAX/MET vs SUL+MET z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta mieściły się w zakresie od 7 832 PLN/QALY do 57 793 PLN/QALY. Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza, w którym zwiększono wartość graniczną HbA1c z 7% do 8% oraz przyjęcie wartości dla skuteczności w rozszerzonej populacji chorych. Na obniżenie wartości ICUR największy wpływ miało zwiększenie o 50% wartości utraty użyteczności związanej z BMI oraz brak uwzględnienia dyskontowania w odniesieniu do wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla scenariuszy, w których zmiana wybranych parametrów miała największy wpływ na zmianę wartości ICUR względem analizy podstawowej (z perspektywy wspólnej).

**Tabela 30. Analiza wrażliwości: SAX/MET vs SUL+MET, perspektywa wspólna.**

Parametr	$\Delta$ QALY	$\Delta$ koszty [zł]	ICUR [zł/QALY]	prog. CZN [zł]
wartość docelowa dla HbA1c 8%			57 793	293,37
wyniki dla populacji FAS (52 tyg.)			50 738	330,88
wyniki dla populacji FAS (104 tyg.)			30 965	524,79
utrata użyteczności zw. z BMI o -50%			22 455	720,03
<b>analiza podstawowa</b>			<b>11 626</b>	<b>1 372,26</b>
dyskontowanie 0% wyniki, 0% koszty			8 092	2 028,05
dyskontowanie 0% wyniki, 5% koszty			7 832	2 032,45
utrata użyteczności zw. z BMI o + 50%			7 844	2 029,53

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL z perspektywy wspólnej mieściły się w zakresie od 22 882 PLN/QALY do 81 361 PLN/QALY. Na obniżenie wartości ICUR największy wpływ miało zwiększenie o 50% wartości

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

utrata użyteczności związanej z BMI, natomiast zmniejszenie wspomnianego parametru skutkuje uzyskaniem najwyższej wartości ICUR.

**Tabela 31. Analiza wrażliwości: SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL, perspektywa wspólna.**

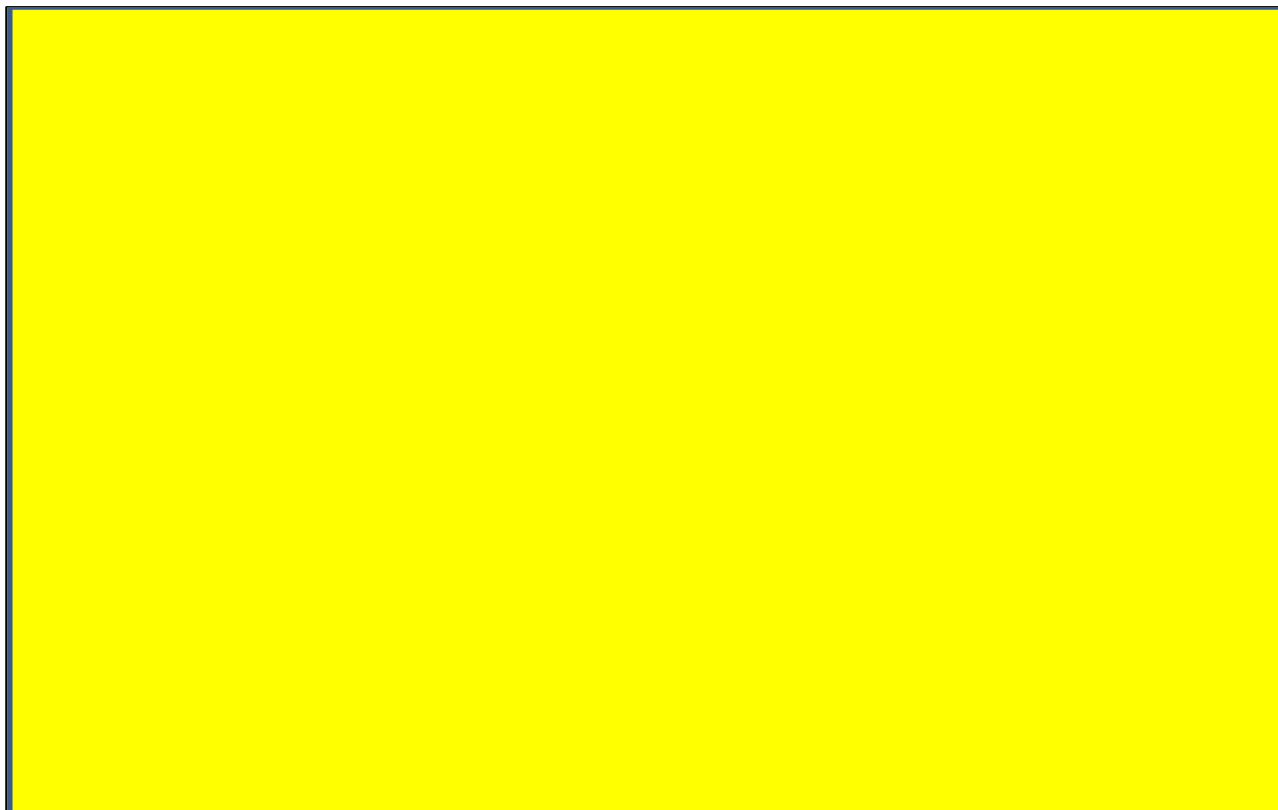
Parametr	Δ QALY	Δ koszty [zł]	ICUR [zł/QALY]	prog. CZN [zł]
utrata użyteczności zw. z BMI o -50%	■	■	81 361	201,17
koszty komparatora -10%	■	■	43 641	368,52
<b>analiza podstawowa</b>	■	■	<b>35 719</b>	<b>390,17</b>
koszty komparatora +10%	■	■	27 831	413,21
dyskontowanie 0% wyniki, 5% koszty	■	■	25 263	530,99
dyskontowanie 0% wyniki, 0% koszty	■	■	25 346	521,82
utrata użyteczności zw. z BMI o +50%	■	■	22 882	579,16

### Analiza probabilistyczna

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości. W tym celu wykonano 1 000 symulacji z parametrami modelu dotyczącymi kosztów i korzyści, wybranymi losowo z ich rozkładów dla analizy podstawowej. Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą wykresów rozrzutu wyników symulacji Monte Carlo oraz krzywych akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności.

Na wykresie typu scatter plot została przedstawiona zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY) oszacowana przez wnioskodawcę. Większość uzyskanych wyników wskazuje na wyższe koszty i efekty stosowania SAX/MET niż połączenie SUL + MET.

**Rysunek 3. Wynik analizy probabilistycznej, SAX/MET vs SUL+MET, perspektywa wspólna.**

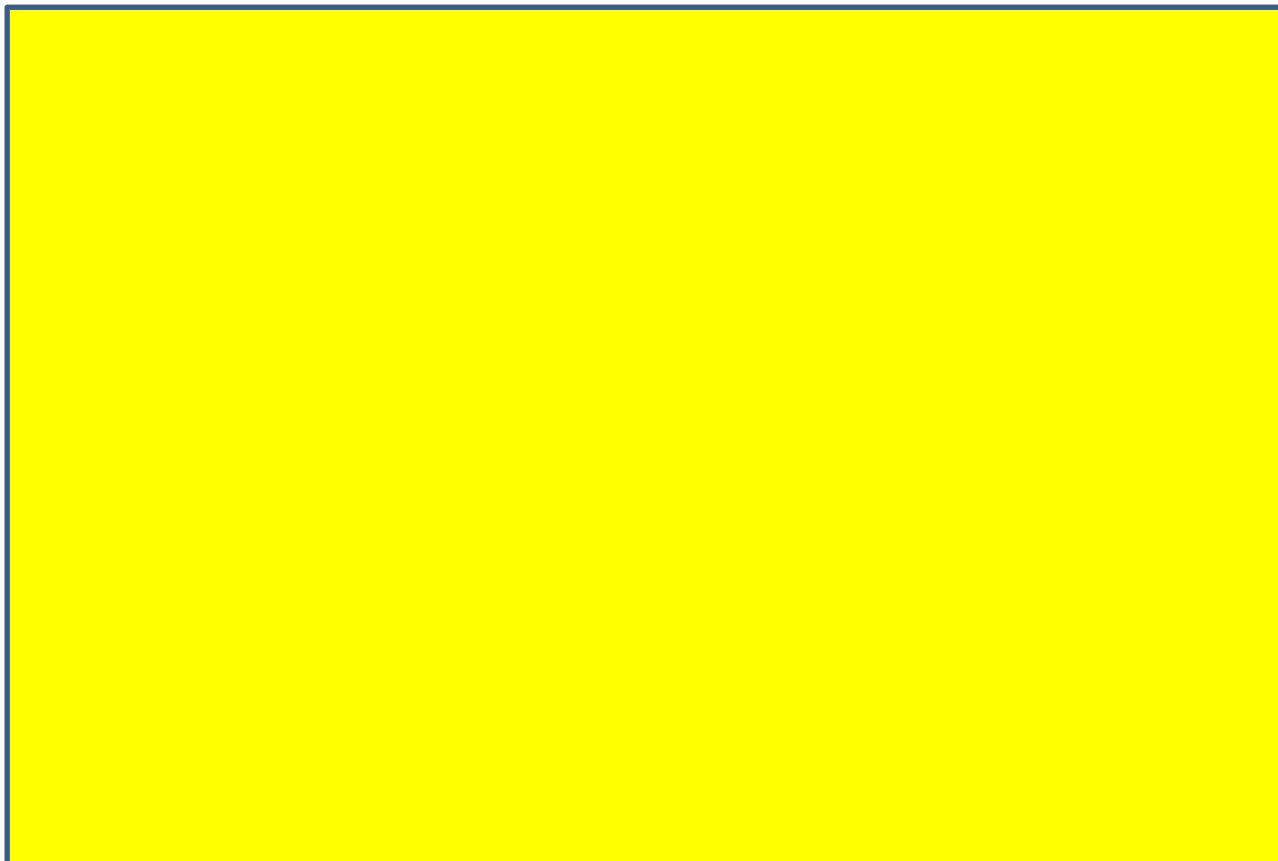


w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Na podstawie wygenerowanych przez wnioskodawcę krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności saksagliptyny w połączeniu z metforminą wynosi 92,2% przy progu opłacalności na poziomie 119 577 PLN.

Podobne wyniki uzyskano dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL, dla którego na poniższym wykresie przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Większość uzyskanych wyników wskazuje na wyższe koszty i efekty stosowania SAX/MET+SUL.

**Rysunek 4. Wynik analizy probabilistycznej, SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL, perspektywa wspólna.**



Na podstawie wygenerowanych przez Wnioskodawcę krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika wynosi 64,8% przy progu opłacalności na poziomie 119 577 PLN.

#### 4.4.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu wnioskodawcy analizy przy zmianie niepewnych w opinii analityków Agencji parametrów.

Dla terapii dwulekowej oszacowano wyniki związane ze zmianą:

- kosztów komparatorów (w związku z zawyżonym dawkowaniem MET w ramieniu SUL+MET)
- spadku użyteczności związanego z BMI (w związku z niejasnymi kryteriami wyboru oraz niepewnością dotyczącą utrzymywania się efektu)
- granicznej wartości HbA1c (w związku ograniczonym czasem leczenia)

Dla terapii trójlekowej oszacowano wyniki związane ze zmianą:

- kosztów komparatorów (w związku z uwzględnieniem analogów długodziałających w kosztach INS)
- spadku użyteczności związanego z BMI (w związku z niejasnymi kryteriami wyboru oraz niepewnością dotyczącą utrzymywania się efektu)

**Tabela 32. Wyniki analiz Agencji, SAX/MET vs SUL+MET, persp. wspólna**

Parametr	Δ QALY	Δ koszty [zł]	ICUR [zł/QALY]
<b>analiza podstawowa wnioskodawcy</b>	■	■	<b>11 626</b>
zmiana kosztów komparatorów	■	■	11 812
utrata użyteczności zw. z BMI = 0,002	■	■	67 097
wartość docelowa dla HbA1c 7,25%	■	■	17 607
<b>wszystkie powyższe zmiany</b>	■	■	<b>128 525</b>

**Tabela 33. Wyniki analiz Agencji, SAX/MET+SUL vs INS+SUL+MET, persp. wspólna**

Parametr	Δ QALY	Δ koszty [zł]	ICUR [zł/QALY]
<b>analiza podstawowa wnioskodawcy</b>	■	■	<b>35 719</b>
zmiana kosztów komparatorów	■	■	40 852
utrata użyteczności zw. z BMI = 0,002	■	■	932 083
<b>wszystkie powyższe zmiany</b>	■	■	<b>1 066 026</b>

Analizy przeprowadzone przy odmiennych wartościach parametrów wskazują na gorszą efektywność kosztową niż wskazana w analizie podstawowej wnioskodawcy. Do parametrów o największym wpływie należą zmiana użyteczności z BMI oraz czas leczenia (zależny od granicznego HbA1c).

Niezależnie od powyższego, zgodnie z dyskusją przedstawioną w rozdziale Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Podobne stanowisko wyraził również Prezes AOTMiT w rekomendacji nr 175/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. w której „uważa proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający oraz wskazuje na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika”.

W obliczeniach uwzględniono wszystkie refundowane pochodne sulfonylomocznika (glipizyd, glimepiryd, gliklazyd) a metforminę uwzględniono w dawce 2 000 mg/dz. Koszty szacowano w okresie rocznym. Koszt pasków przyjęto za wnioskodawcą.

**Tabela 34. Wyniki porównania kosztów, persp. wspólna**

Komparator	Δ koszty [zł]	UCZ [zł/opak.]
<b>Terapia dwulekowa</b>		
<b>SUL + MET</b>	■	25,55
<b>Terapia trójlekowa</b>		
<b>akarboza + SUL + MET</b>	■	62,89
<b>insulina NPH (40 IU)</b>	■	78,53
<b>insulina NPH (40 IU) + MET</b>	■	96,16
<b>insulina NPH (24 IU) + SUL + MET</b>	■	83,05

Przeprowadzone obliczenia wskazują na znacznie wyższe koszty stosowania terapii uwzględniającej stosowanie saksagliptyny niż terapii opcjonalnych (■ w terapii dwulekowej ■ w terapii trójlekowej w porównaniu do najtańszych komparatorów).

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### **Cel analizy**

Celem analizy była ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, finansowania ze środków publicznych saksagliptyny w połączeniu z metforminą (produkt leczniczy Komboglyze) w cukrzycy typu 2 u dorosłych w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2.

#### **Populacja**

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, u których:

- stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach,
- stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca przedstawił w wariantach sprzedażowym (analiza podstawowa) oraz epidemiologicznym (analiza wrażliwości) (patrz: Ograniczenia według wnioskodawcy).

#### **Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### **Horyzont czasowy**

3-letni (okres od stycznia 2016 do grudnia 2018 roku).

#### **Koszty**

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków oraz koszty monitorowania glikemii.

#### **Kluczowe założenia**

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak finansowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w ramach wykazu leków refundowanych w docelowej populacji chorych;
- scenariusz nowy, zakładający finansowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą w ramach wykazu leków refundowanych w docelowej populacji chorych.

#### **Ograniczenia według wnioskodawcy**

- „Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2 bezpośrednio kwalifikujących się do leczenia saksagliptyną w Polsce. Mając na uwadze konieczność dążenia w oszacowaniach do wyniku najbardziej zbliżonego do stanu rzeczywistego przyjęto, że najbardziej wiarygodnych danych o potencjalnym zużyciu saksagliptyny w kolejnych latach dostarczy analiza danych sprzedażowych w kraju europejskim, w którym lek ten jest refundowany. Dodatkowo, oszacowania populacji przeprowadzono w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne, które testowano w ramach analizy wrażliwości.”
- „W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi powikłaniami. Dodatkowo, brak spójnej metodyki dotyczącej szacowania tej kategorii kosztów znacznie ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą typu 2 mogą być niedoszacowane.”
- „Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

- „(...) uwzględniono wszystkie refundowane preparaty insuliny bazowych łącznie (NPH i analogi długo działające) oraz upraszczająco uśredniono ich koszty, pomimo sekwencyjności leczenia – zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi analogi długo działające można stosować u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq$ 8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.”
- „(...) Zgodnie z danymi WHO DDD dla insuliny wynosi 40 IU, a zatem przyjęcie średniej dawki dobowej na poziomie 24 UI (na podstawie badania LEAD-5 – przyp. analityka) stanowi konserwatywne założenie analizy (powoduje niedoszacowanie kosztów insuliny).”

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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?	NIE	Przejęcie rynku DPP-4. Komentarz pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	Wątpliwości budzić może jedynie oszacowanie kosztów insuliny. Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek nie jest w chwili obecnej refundowany.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Nie uwzględniono wszystkich implikacji pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Nie stwierdzono błędów.

### Uwagi analityków Agencji

#### Populacja

Wnioskodawca w AWB przedstawił oszacowanie populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnej decyzji refundacyjnej, na poziomie równym 0 w I, II i III roku analizy. W opinii analityków Agencji oszacowanie wnioskodawcy odnosi się do stosowania leku w ramach refundacji, gdzie w związku z negatywną decyzją faktycznie wyniesie ono 0. Biorąc pod uwagę jednak odmienną interpretację określenia populacji, liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku wydaje się tożsama z liczbą pacjentów, u których lek stosowany jest

obecnie (tj. wg wnioskodawcy 298 osób), w związku z tym, iż w obu przypadkach technologia znajduje się poza wykazem leków refundowanych.

#### Horyzont czasowy

Analizę wnioskodawcy przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na niepewność parametrów uwzględnionych w AWB, m.in. liczba sprzedanych DDD leków z grupy inhibitorów DPP-4, odsetek sprzedanych DDD Komboglyze, wprowadzanie nowych leków np. DPP-4, GLP-1, SGLT-2, preparatów generycznych, trudno określić, czy w tym czasie dojdzie do stabilizacji rynku.

#### Koszt insuliny

W opinii analityków AOTMiT przyjęte przez wnioskodawcę uproszczające uśrednienie kosztów insuliny bazowych łącznie może budzić pewne zastrzeżenia, w związku z różnicą kosztów ww. substancji. Oszacowana przez wnioskodawcę wysokość kosztów ponoszonych przez NFZ za DDD insuliny NPH wynosi od 2,48 do 2,50 zł, a w przypadku analogów długodziałających (tj. insulina glargine, detemir) koszt NFZ wynosi 4,53 zł/DDD. Koszty z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) wynoszą odpowiednio od 2,59 zł do 2,74 zł z DDD dla insuliny NPH oraz od 6,47 do 6,64 zł w przypadku analogów długodziałających.

Zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi komparatorem dla SAX/MET w terapii trójkowej będą preparaty insuliny NPH nie zaś analogi długodziałające (glargine, detemir). Uwzględniając sekwencyjność leczenia insulinami (NPH -> analogi długodziałające) u części pacjentów może dojść do zastępowania (pośrednio) analogów długodziałających, przy czym dokładny odsetek zastępowania nie jest znany.

#### Przejęcie rynku DPP-4

Wnioskodawca założył, iż udział leków z grupy DPP-4 w rynku leków przeciwcukrzycowych będzie analogiczny jak dla Węgier ze względu na zbliżoną wartość PKB p.c. oraz analogiczny poziom refundacji. Założenia te w opinii analityków można uznać za poprawne, jednakże dokładne wartości udziałów przedstawione przez wnioskodawcę nie mogły zostać zweryfikowane przez analityków Agencji, ze względu na nieprzedstawienie danych przez wnioskodawcę w formie umożliwiającej ich weryfikację.

Dodatkowo wnioskodawca założył, że w I roku analizy udział produktu leczniczego Komboglyze w sprzedaży inhibitorów DPP-4 w Polsce wyniesie 35%, po czym będzie stopniowo malał w wyniku wprowadzenia refundacji kolejnych leków z grupy inhibitorów DPP-4 w II roku analizy (30%) oraz leków generycznych w III roku analizy (20%). W analizie nie zostało przedstawione źródło powyższych oszacowań oraz uzasadnienie wyboru odsetka udziału Komboglyze na poziomie 35% dla I roku analizy. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, Komboglyze będzie jedynym inhibitorem DPP-4 finansowanym z środków publicznych, tym samym jego udział w rynku DPP-4 prawdopodobnie wyniesie 100%.

Należy zauważyć, iż założenia wnioskodawcy wskazują, iż produkt leczniczy Komboglyze będzie zajmował jedynie część rynku refundowanych leków z grupy inhibitorów DPP-4, jednakże analiza wpływu na budżet powinna określać skutki finansowe dla płatnika podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, nie zaś samego finansowania wnioskowanej technologii. W związku z powyższym, w opinii analityków właściwe byłoby przedstawienie obliczeń z uwzględnieniem zajmowania całości rynku przez lek Komboglyze.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

**Tabela 36. Oszacowania populacji (wariant sprzedażowy - analiza podstawowa)**

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	584 113	620 780	659 748
<b>Populacja docelowa</b> wskazana we wniosku	352 973	375 130	398 678
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	298		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku	0	0	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku	27 301	46 271	38 915



Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet (analiza podstawowa) [mln zł]

Koszt refundacji	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
SAX/MET	0	0	0	0	0	0
Całkowite	27,0	45,8	38,5	19,8	33,5	28,2
<b>Scenariusz nowy</b>						
SAX/MET	■	■	■	■	■	■
Całkowite	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>						
SAX/MET	■	■	■	■	■	■
Całkowite	■	■	■	■	■	■

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Komboglyze we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji wzrosną [redacted]

Roczne wydatki pacjenta, przy założeniu refundacji wnioskowanej technologii, wzrosną [redacted], w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym”.

#### Analiza scenariuszy skrajnych

Jako założenia scenariuszy skrajnych wnioskodawca przyjął zmianę następujących parametrów:

- sc. minimalny – roczny wzrost sprzedaży leków z grupy A10 na poziomie 3,1% (jak dla Węgier);
- sc. maksymalny – roczny wzrost sprzedaży leków z grupy A10 na poziomie 9,5% (założenie własne).

Tabela 38. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■	■	■

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji leku Komboglyze całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego zwiększą się [redacted], natomiast przy założeniach przyjętych w scenariuszu maksymalnym zwiększą się [redacted]

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji leku Komboglyze całkowite wydatki inkrementalne pacjentów zwiększą się o [redacted]. Przy założeniach scenariusza maksymalnego, wydatki pacjenta wzrosną o blisko [redacted].

#### Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów (szczegółowe informacje dotyczące założeń i parametrów dostępne w AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.5.6. Podsumowanie założeń i parametrów) :

- liczebność populacji (wariant epidemiologiczny);
- udział w rynku preparatu Komboglyze;
- udział w rynku poszczególnych preparatów Komboglyze;
- dawkowanie insuliny;
- zużycie pasków i nakłuwaczy.

Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa NFZ:

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana liczebności docelowej populacji chorych. Największy wzrost wydatków w I roku analizy uzyskano w wariantcie, gdzie docelową populację chorych oszacowano zgodnie z założeniami wariantu epidemiologicznego ( ), natomiast w II i III roku analizy – w wariantcie, zgodnie z którym zwiększono udział w rynku saksagliptyny o 10% (tj. odpowiednio ). Najmniejsze obciążenia dla budżetu uzyskano w wariantcie, zgodnie z którym obniżono udział w rynku saksagliptyny o 10%, uzyskując odpowiednio wzrost w I,II i III roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, perspektywa Pacjenta:

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana liczebności docelowej populacji chorych. Największy wzrost wydatków w I roku analizy uzyskano w wariantcie, gdzie docelową populację chorych oszacowano zgodnie z założeniami wariantu epidemiologicznego ( ), natomiast w II i III roku analizy – w wariantcie, zgodnie z którym zwiększono udział w rynku saksagliptyny o 10% (tj. odpowiednio: ). Najmniejsze obciążenia dla budżetu uzyskano w wariantcie, zgodnie z którym obniżono udział w rynku saksagliptyny o 10%, uzyskując odpowiednio wzrost o ok.: w I,II i III roku refundacji.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono obliczenia własne Agencji, przy założeniu, że refundacja Komboglyze spowoduje całkowite przejście rynku inhibitorów DPP-4 przez wnioskowany lek (patrz: Uwagi Analityków do Oceny metodyki analizy wpływu na budżet).

**Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet [mln zł], obliczenia własne Agencji**

Koszt refundacji	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
SAX/MET	0	0	0	0	0	0
<b>Całkowite</b>	<b>77,1</b>	<b>152,5</b>	<b>192,4</b>	<b>56,5</b>	<b>111,8</b>	<b>141,0</b>
<b>Scenariusz nowy</b>						
SAX/MET						
<b>Całkowite</b>						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
SAX/MET						
<b>Całkowite</b>						

Zgodnie z założeniami Agencji oszacowania wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Komboglyze we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w I roku refundacji wzrosną o

Roczne wydatki pacjenta, przy założeniu refundacji wnioskowanej technologii, wzrosną o , w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym”.

## 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie pozwalające uwolnić środki finansowe płatnika publicznego, polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla etanerceptu (Enbrel, grupa limitowa 1050.2) i trastuzumabu (Herceptin, grupa limitowa 1082.0).

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że realizacja zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości: ok. 74 mln zł w trzech kolejnych latach (2016-2018).

**Tabela 40. Oszczędności generowane przez proponowane rozwiązania racjonalizacyjne [mln zł]**

Substancja czynna	Etanercept	Trastuzumab	Suma
Lek oryginalny	77,2	219,0	296,1
Odpowiednik	57,9	164,2	222,1
Oszczędności	19,3	54,8	74,0

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników etanerceptu i trastuzumabu pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Komboglyze w dwu- i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 u dorosłych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 41. Pokrycie wydatków zw. z refundacją leku Komboglyze [mln zł]**

Rok refundacji	I rok	II rok	III rok
Oszczędności	74,0	74,0	74,0
Dodatkowe wydatki	■	■	■
Różnica	■	■	■

### Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z założeniem Agencji, dotyczącym przejęcia przez refundowany Komboglyze całego rynku inhibitorów DPP-4 oraz przeprowadzonymi obliczeniami własnymi, dodatkowe wydatki poniesione przez NFZ w trzech kolejnych latach refundacji wyniosą kolejno [redacted]. Prognozowane koszty inkrementalne dla płatnika publicznego są [redacted].

## 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA oraz instytucje działające w ochronie zdrowia, określające zasadność finansowania wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Komboglyze**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2014	Pacjenci, dla których insulina nie jest właściwą opcją terapeutyczną oraz są już leczeni metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika i saksagliptyną – stosowanie produktu leczniczego Komboglyze w celu zastąpienia saksagliptyny i metforminy, podawanych w oddzielnych tabletkach.	The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) rekomenduje finansowanie produktu Komboglyze <u>pod warunkiem</u> , że koszt produktu Komboglyze nie będzie przekraczać sumy kosztów saksagliptyny i metforminy podawanych osobno. Przedstawiona cena za dzień terapii SAX/MET jest niższa niż leczenie SAX i MET podawanych osobno, a także niższa od leczenia skojarzonego linagliptyna/metformina oraz sitagliptyna/metforminą. (rekomendacja z dn. 20.06.2014 r.)
SMC 2013	U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (w trójkowej terapii), w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w celu polepszenia kontroli glikemii, kiedy stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.	<u>SMC rekomenduje</u> produkt Komboglyze (saksagliptyna + metformina) do stosowania w ramach NHS Scotland – w przypadku chorych, u których leczenie skojarzone metforminą, pochodną sulfonilomocznika i saksagliptyną jest właściwe, produkt Komboglyze zmniejsza liczbę przyjmowanych tabletek przy niższym koszcie leczenia. (rekomendacja z dn. 06.12.2013 r.)
	U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w celu polepszenia kontroli glikemii, po nieskuteczności metforminy lub u chorych stosujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek	<u>SMC rekomenduje</u> produkt Komboglyze (saksagliptyna + metformina) <u>do ograniczonego stosowania</u> w ramach NHS Scotland. Produkt Komboglyze może być stosowany u chorych, u których połączenie saksagliptyny i metforminy stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną, oraz jedynie w przypadku, kiedy dodanie pochodnej sulfonilomocznika do metforminy jest niewskazane. Dodatkowo, SMC wskazuje, iż saksagliptyna stanowi alternatywę do innych środków, takich jak tiazolidynodiony. Skuteczność oceniana na podstawie pomiaru wartości HbA1c, jest porównywalna z innymi inhibitorami IDPP-4. Lek wydaje się mieć niewielki wpływ na zmniejszenie masy ciała. (rekomendacja z dn. 10.05.2013 r.)
PBAC 2013	W leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z HbA1c >7% pomimo leczenia metforminą nieleczonych wcześniej inhibitorem DPP-4, tiazolidynodionem lub agonistą GLP-1 (lub u chorych z poziomem glukozy we krwi >10 mmol/l, w >20% badaniach dot. monitorowania poziomu glukozy we krwi, w przeciągu 2 tyg. - w przypadkach, gdy ocena HbA1c jest niewłaściwa), oraz u chorych stosujących wcześniej saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą. (Rekomendacja dotyczy produktu leczniczego Komboglyze XR - tj. zawiera metforminę o przedłużonym uwalnianiu)	<u>PBAC rekomenduje</u> umieszczenie produktu Komboglyze XR na wykazie leków refundowanych ze środków publicznych, w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z poziomem HbA1c >7%, pomimo leczenia metforminą oraz u chorych stosujących wcześniej saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą. Komisja uznała, że efektywność kosztowa połączenia metforminy XR w skojarzeniu z saksagliptyną byłaby właściwa w przypadku minimalizacji kosztów w stosunku do kosztów terapii alogliptyną w skojarzeniu z metforminą. (rekomendacja z 11.2013 r.)
	W leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z HbA1c >7% pomimo leczenia metforminą, nieleczonych wcześniej inhibitorem DPP-4, tiazolidynodionem lub agonistą GLP-1 (lub u chorych z poziomem glukozy we krwi >10 mmol/l, w >20% badaniach dot. monitorowania poziomu glukozy we krwi, w przeciągu 2 tyg. - w przypadkach, gdy ocena HbA1c jest niewłaściwa) oraz u chorych stosujących wcześniej saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą.	<u>PBAC rekomenduje</u> umieszczenie produktu Komboglyze na wykazie leków refundowanych ze środków publicznych, w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z poziomem HbA1c >7%, pomimo leczenia metforminą, nieleczonych dotychczas inhibitorem DPP-4, tiazolidynodionem lub agonistą GLP-1 oraz u chorych stosujących wcześniej saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą. Refundacja rekomendowana wydana na podstawie analizy minimalizacji kosztów dla porównania Komboglyze z metforminą i saksagliptyną podawanymi oddzielnie oraz z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. (rekomendacja z 04.2013 r.)

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2012, 2014	W skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. terapia trójkowa) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w celu poprawy kontroli glikemii, u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, kiedy stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.	Komisja <u>uważa za zasadne</u> rozszerzenie wskazań oraz umieszczenie produktu Komboglyze na wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz w wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne, jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), kiedy stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. (zalecany poziom refundacji: 65%) Komisja uważa korzyść kliniczną (SMR) leku Komboglyze za istotną, a poprawę korzyści klinicznej za niewystarczającą (ASMR V) w związku z brakiem bezpośredniego porównania z terapią trójkową, oraz brakiem badań klinicznych dotyczących połączenia SAX/MET (w jednej tabletkie). (rekomendacja z dn. 22.10.2014 r.).
	U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w celu polepszenia kontroli glikemii, po nieskuteczności metforminy lub u chorych stosujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek.	<u>Komisja rekomenduje</u> umieszczenie produktu Komboglyze na wykazie leków refundowanych ze środków publicznych oraz na wykazie leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i służby publiczne, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (w wieku co najmniej 18 lat), u których stosowanie największych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii nie zapewniło odpowiedniej kontroli glikemii, lub którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach. (zalecany poziom refundacji: 65%) Komisja określiła korzyść kliniczną jako znaczącą, wskazując jednak na brak poprawy korzyści klinicznej leku Komboglyze w porównaniu z saksagliptyną i metforminą podawanymi oddzielnie. (rekomendacja z dnia 14.03.2012 r.)

Niemiecki IQWiG w 2013 r. dokonał oceny wielkości dodatkowego efektu SAX/MET oraz SAX/MET +SUL gdzie wskazuje, iż w przypadku porównania SAX/MET z MET+SUL oraz SAX/MET+SUL z MET+INS, brak jest dowodów potwierdzających dodatkowy efekt zdrowotny ocenianych interwencji.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Komboglyze na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (stan na dzień 20.03.2015 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

## 8. Opinie ekspertów

Brak.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	50%	Brak ograniczeń.	NIE
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	95%	Preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów, u pacjentów z HbA1c >6%.	NIE
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	75% 90%	Refundowany w przypadku nietolerancji metforminy i/lub pochodnych sulfonilomocznika.	TAK (POUFNY)
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja*	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja**	65%-100%	Brak ograniczeń.	TAK (POUFNY)
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	100%	Refundowany tylko w terapii skojarzonej z metforminą, metforminą i pochodną sulfonilomocznika, gdy leczenie kombinacją metforminy i pochodnej sulfonilomocznika oraz insuliną są niewskazane.	NIE
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	100%	W przypadku nietolerancji metforminy/ pochodnych sulfonilomocznika.	NIE
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	100%	<p>Leczenie refundowane może być wskazane u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii tj. HbA1c <math>\geq</math> 7,0% zgodnie z DCCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po przynajmniej 3 miesięcznym okresie leczenia metforminą w maksymalnie tolerowanej dawce, u pacjentów z BMI &gt;28 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- w dołączeniu do pochodnych sulfonilomocznika (tj. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako dodatek do diety i wysiłku fizycznego u pacjentów nieodpowiednią kontrolą glikemii, pomimo stosowania maksymalnych, tolerowanych dawek metforminy i pochodnych sulfonilomocznika z BMI &gt; 28 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- w dołączeniu do insuliny (tj. w trzylekowej terapii skojarzonej) jako dodatek do diety i wysiłku fizycznego w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałych dawek insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.</li> </ul>	NIE

w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia	100%	Preskrypcja tylko przez lekarzy specjalistów. Leczenie refundowane tylko w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub gdy wystąpią działania niepożądane po stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika. Dołączenie do insuliny i trzylekowa terapia skojarzona nie są refundowane. Wyjątkiem są pacjenci z ryzykiem zawodowym, gdzie terapia insuliną nie jest możliwa. Insulina może być dołączona do Komboglyze, ale Komboglyze nie może być dołączona do insuliny.	TAK (POUFNY)
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	70%	Insulina może być dołączona do Komboglyze, lecz Komboglyze nie może być dołączona do insuliny. Osoby upoważnione do wypisywania leku: specjaliści (diabetolodzy, interniści lub lekarze pierwszego kontaktu, po pisemnej rekomendacji specjalisty). Refundowany u pacjentów z HbA1c > 7,0%, pomimo diety i wysiłku fizycznego i maksymalnych dawek metforminy. Leczenie refundowane tylko w leczeniu łącznym z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (brak wskazania w dołączeniu do insuliny).	NIE
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja*	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja**	75%	W celu leczenia cukrzycy typu 2, w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów jako leczenie wspomagające do diety i wysiłku fizycznego: 1. Dodatek do standardowej terapii przeciwcukrzycowej z niewyrównaną glikemią, która nie zapewnia adekwatnej kontroli 2. Dodatek do insulinoterapii (wraz z metforminą lub bez niej) u pacjentów, którzy wykazują, że stosowanie stałych dawek insuliny nie zapewnia adekwatnej kontroli glikemii.	NIE

\* dawka 2,5 mg + 850 mg    \*\* dawka 2,5 mg + 1000 mg

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Komboglyze jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w 10 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych).



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 20.01.2015 r., znak PLR.4600.131(1).2015.MS oraz PLR.4600.132(1).2015.MS, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5mg / 850 mg; 60 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990916641**
- **Komboglyze, saksagliptyna + metforminy chlorowodorek, 2,5 mg / 1000 mg; 60 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990916696.**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „w dwulekowej terapii doustnej: kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach; w trójkowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika: kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach”.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200 (na 100 000 osób na rok). Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Umieralność w Polsce szacuje się na ok. 15 na 100 000 osób. Objawy podmiotowe są zróżnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi, zalicza się do nich: osłabienie, i senność, wielomocz, nadmierne pragnienie oraz spadek masy ciała. W leczeniu hipoglikemizującym stosuje się metody nefarmakologiczne polegające na przekonaniu chorego do prowadzenia tzw. zdrowego stylu życia obejmującego zdrową dietę, aktywność fizyczną oraz zaprzestanie palenia tytoniu. W leczeniu farmakologicznym pierwszym lekiem doustnym jest metformina. W przypadku osób bardzo szczupłych oraz w przypadku nietolerancji metforminy, można zastosować pochodną sulfonilomocznika albo inhibitor DPP-4.

### Wnioskowana technologia

Komboglyze łączy w sobie dwa produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi z uzupełniającymi się mechanizmami działania, aby zapewnić właściwą kontrolę glikemiczną u pacjentów z cukrzycą typu 2: saksagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), i metforminy chlorowodorek, pochodną biguanidu.

### Alternatywne technologie medyczne

Według danych literaturowych pacjentom ze zdiagnozowaną cukrzycą, oprócz modyfikacji stylu życia wśród technologii medycznych zaleca się podawanie metforminy. W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4 lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub agonisty PPAR- $\gamma$  (pioglitazonu). W kolejnym etapie leczenia stosuje się doustną terapię skojarzoną, opierającą się na dołączeniu do metforminy pochodnej sulfonilomocznika, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR- $\gamma$ . W terapii trójkowej stosuje się metforminę (zawsze) i dwa inne leki o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR- $\gamma$ . Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej,

### Skuteczność kliniczna

Z powodu braku badań oceniających lek złożony SAX/MET oraz w związku z wykazaną biorównoważnością pomiędzy stosowaniem SAX i MET w jednym preparacie oraz przyjmowaniem ich oddzielnie, wnioskodawca

przyjął jednakową skuteczność preparatu złożonego SAX/MET oraz SAX w skojarzeniu z MET. Analizę kliniczną oparto o wyniki 4 randomizowanych badań klinicznych III fazy (Goke 2010, Scheen 2010, Moses 2014, LEAD-5).

W publikacji Goke 2010 (oraz Goke 2013) po 52 tygodniach obserwacji zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupie SAX + MET była mniejsza niż w grupie GPZ + MET. Po okresie obserwacji wynoszącym 104 tygodnie, leczenie SAX + MET skutkuje większą zmianą HbA<sub>1c</sub>, niż to ma miejsce w przypadku GPZ + MET. Wyniki badania świadczą o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy SAX, a GPZ w zakresie przywrócenia prawidłowej wartości poziomu HbA<sub>1c</sub>, tj.  $\leq 6,5\%$ . W obu grupach odnotowano spadek wartości FPG względem wartości początkowych po 52 tygodniach, ze znacznie lepszą kontrolą glikemii na czczo w grupie GPZ + MET w porównaniu z SAX + MET. Znacząco statystycznie osiągnęły również wyniki w zakresie średniej zmiany poziomu glukagonu i proinsuliny na czczo oraz zmiany funkcji komórek  $\beta$  i gdzie każdy z wyników w grupie SAX + MET przyjmował istotnie niższe wartości ocenianych parametrów niż w grupie GPZ + MET. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi interwencjami w zakresie wpływu na poziom insuliny na czczo oraz C-peptydu na czczo.

W badaniu Scheen 2010 porównanie SAX + MET i SIT + MET, wykazało podobny profil ich skuteczności dla większości z analizowanych punktów końcowych. Brak istotnych różnic między interwencjami stwierdzono w przypadku głównego punktu końcowego jakim jest zmiana wartości HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowej. Brak istotnych różnic między interwencjami odnotowano w zakresie zmiany masy ciała, poziomu insuliny na czczo, poziomu glukagonu na czczo, poziomu proinsuliny na czczo, poziomu C-peptydu na czczo oraz funkcji komórek  $\beta$ . Jedyną zidentyfikowaną istotną statystycznie różnicą pomiędzy terapiami jest zmiana poziomu glukozy na czczo. W grupie komparatora zmiana ta była średnio o 0,30 mmol/l większa niż w grupie technologii wnioskowanej. Wyniki dotyczące odsetka pacjentów, u których stwierdzono obniżenie poziomu HbA<sub>1c</sub> do  $\leq 6,5\%$  nie wykazały znamiennej statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Na podstawie badań Moses 2014 i LEAD-5, pośrednie porównanie saksagliptyny z insuliną glargine wykazało istotną statystycznie różnicę między interwencjami, dotyczącą zmiany masy ciała względem wartości początkowej. Leczenie saksagliptyną powoduje znamienne mniejszy wzrost masy ciała chorych niż terapia insuliną glargine. Nie stwierdzono różnic w zakresie zmiany poziomu HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowej. Porównanie pośrednie SAX vs. GLA wykazało względnie zbliżony odsetek chorych uzyskujących po leczeniu poszczególnymi substancjami poziom HbA<sub>1c</sub>  $< 7,0\%$ .

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli badanie GENERATION (Scherthaner 2015), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa porównania SAX+MET vs GLI+MET u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z niewystarczającą kontrolą glikemii w trakcie stosowania MET. Jego wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa dla terapii SAX+MET oraz GLI+MET. Wg autorów badania saksagliptyna jest odpowiednią alternatywą dla glimepirydu u pacjentów  $\geq 65$  lat z cukrzycą typu 2. Wnioski z badania GENERATION dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SAX są zbliżone to tych, z badań włączonych i opisanych w AKL Wnioskodawcy.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu Goke 2010 i Goke 2013 ZN łącznie oraz ZN związane z leczeniem występowały rzadziej w grupie SAX+MET niż w grupie GPZ+MET. Wyniki szczegółowych ZN w badaniu Goke 2010 i Goke 2013 wskazują na istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami w zakresie występowania hipoglikemii oraz hipoglikemii potwierdzonej  $\leq 50$  mg/dl na korzyść wnioskowanej terapii. Dane dotyczące pozostałych punktów końcowych nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Wyniki badania Scheen 2010 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji. W analizie dostępnych danych nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie różnic między grupą SAX i SIT.

Porównanie pośrednie saksagliptyny z insuliną glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa obu technologii. Na podstawie porównania wyników obu badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między terapiami w żadnym z punktów końcowych, dla których prowadzono analizę.

Najczęstsze działania niepożądane wymienione w ChPL Komboglyze to zawroty głowy (często), zmęczenie (często) oraz wzdęcie (często).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów-użyteczności stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 u

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

dorosłych. Według modelu wnioskodawcy w perspektywie wspólnej stosowanie SAX/MET w porównaniu z SUL + MET wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [redacted] przy koszcie wyższym [redacted]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy wspólnej oszacowano na poziomie 11 626 PLN/QALY. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN na 1 372,26 zł za opakowanie.

W perspektywie wspólnej stosowanie SAX/MET+SUL w porównaniu z insuliną + MET + SUL wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [redacted] przy koszcie wyższym [redacted]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta oszacowano na poziomie 35 719 PLN/QALY. Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN na 390,17 zł za opakowanie.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego oraz pacjenta, w związku z wprowadzeniem refundacji wnioskowanego produktu leczniczego.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Komboglyze we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki NFZ wzrosną w I roku refundacji o ok. [redacted].

[redacted] Roczne wydatki pacjenta (przy założeniu refundacji wnioskowanej technologii) wzrosną o blisko [redacted], w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym”.

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Wyniki wskazują, iż w perspektywie płatnika publicznego oszacowane wydatki wzrosną odpowiednio w pierwszym roku refundacji [redacted].

W perspektywie pacjenta oszacowane wydatki w pierwszym roku refundacji będą dodatkowo wynosić [redacted].

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Komboglyze we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki NFZ w I roku refundacji wzrosną o [redacted].

[redacted] Roczne wydatki pacjenta, przy założeniu refundacji wnioskowanej technologii, wzrosną o [redacted] w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym”.

### **Analiza racjonalizacyjna**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie pozwalające uwolnić środki finansowe płatnika publicznego, polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla etanerceptu (Enbrel, grupa limitowa 1050.2) i trastuzumabu (Herceptin, grupa limitowa 1082.0).

Według oszacowań wnioskodawcy proponowane rozwiązania pozwolą uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki związane z refundacją ocenianej technologii ze środków publicznych (różnica między oszczędnościami a dodatkowymi wydatkami w związku z refundacją leku Komboglyze [redacted]).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Zagraniczne instytucje oceniające zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Komboglyze, wydały pozytywne rekomendacje wobec stosowania go u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w celu polepszenia kontroli glikemii, po nieskuteczności metforminy lub u chorych stosujących saksagliptynę w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek (francuski HAS w 2012 r., szkocki SMC oraz australijski PBAC w 2013 r.). Dodatkowo, wydano pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania leku Komboglyze w skojarzeniu: z SUL (HAS, CADTH w 2014 r. oraz SMC w 2013 r.). Ponadto, niemiecki IQWiG w 2013 r. dokonał oceny wielkości dodatkowego efektu SAX/MET oraz SAX/MET +SUL gdzie wskazuje, iż w

w dwulekowej i trójkowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2

---

przypadku porównania SAX/MET z MET+SUL oraz SAX/MET+SUL z MET+INS, brak jest dowodów potwierdzających dodatkowy efekt zdrowotny ocenianych interwencji.

## 11. Źródła

### Piśmiennictwo

#### **Problem decyzyjny**

ChPL Komboglyze	Charakterystyka Produktu Leczniczego Komboglyze 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane (15.10.2014 r.). Charakterystyka Produktu Leczniczego Komboglyze 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane (15.10.2014 r.).
Moczulski 2010	Moczulski D., Wielka interna – diabetologia; Wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010
Szczeklik 2014	Gajewski P. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, s. 1353-1382. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.

#### **Rekomendacje kliniczne**

ADA/ EASD 2015	Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, Diabetes Care 2015;38:140–149
IDF 2012	International Diabetes Federation, Clinical Guidelines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes, <a href="http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf">http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf</a> (dostęp na dzień 27.03.2015)
NICE 2009/2014	National Institute for Health and Care Excellence, The management of type 2 diabetes; 2009, modyfikacja 2014, <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf">http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf</a> (dostęp na dzień 27.03.2015)
PTD 2015	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2015, Diabetologia Kliniczna 2015, tom 4, supl. A.

#### **Badania pierwotne**

GENERATION	Scherthner G. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION), Diabetes Obes Metab. 2015 Mar 12
Goke 2010	Göke B, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010 Nov;64(12):1619-31
Goke 2013	Göke B, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2013 Apr;67(4):307-16.
LEAD-5	Russell-Jones D., et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia (2009) 52:2046–2055
Moses 2014	Moses R.G., et al. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Saxagliptin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Plus a Sulfonylurea, Diabetes Obes Metab. 2014 May;16(5):443-50
SAVOR-TIMI 53	Scirica B.M. et al, Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, The New England Journal of Medicine, 2013;369:1317-26.
Scheen 2010	Scheen AJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2010 Oct;26(7):540-9.

#### **Badania wtórne**

Tricco 2014	Tricco A, Antony J, Khan P, Ghassemi M, Hamid J, Ashoor H, Blondal E, Soobiah Ch, Yu C, Hutton B, Hemmelgar B, Moher B, Majumdar S, Straus S; Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis; BMJ Open 2014;4:e005752 doi:10.1136/bmjopen-2014-005752
-------------	--

### **Analiza ekonomiczna**

- Bergenheim 2012 Bergenheim K, et al. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Pharmacy Benefits* 2012; 4(1): 20-28.
- Elgart 2013 Elgart JF, et al. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. *Health Econ Rev.* 2013 Apr 27;3(1):11.
- Erhardt 2012 Erhardt W., et al. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonyleurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clin Drug Investig.* 2012 Mar 1;32(3):189-202.
- Granstrom 2012 Granström O, et. al. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes.* 2012 Jul;6(2):127-36
- Grzeszczak 2012 Grzeszczak W., et al. The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Versus NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Poland, *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jan;14(1):65-73.

### **Rekomendacje refundacyjne**

- CATDH 2014 CDEC Final Recommendation; saxagliptin / metformin (Komboglyze -AstraZeneca). [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348\\_complete\\_Komboglyze-Jun-24-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0348_complete_Komboglyze-Jun-24-14.pdf)
- HAS 2012, 2014 Haute Autorite de Sante (HAS), Komboglyze 2,5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés, Commission de la Transparence Avis 22 octobre 2014. Haute Autorite de Sante (HAS), Komboglyze 2,5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12849\\_KOMBOGLYZE\\_AVIS2postaud\\_CT12849.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12849_KOMBOGLYZE_AVIS2postaud_CT12849.pdf). [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/komboglyze\\_14032012\\_avis\\_ct11897.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/komboglyze_14032012_avis_ct11897.pdf)
- IQWiG 2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Saxagliptin/Metformin (Wirkstoffkombination) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung)  
[https://www.iqwig.de/download/A12-16\\_Saxagliptin-Metformin\\_Kurzfassung\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin-Metformin_Kurzfassung_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [https://www.iqwig.de/download/A13-12\\_Saxagliptin-Metformin%20neues%20Anwendungsgebiet%29\\_Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf)
- Metformin and Saxagliptin, tablet, 1,000mg/2.5mg, 1,000mg/5mg, 500mg/5mg, Kombiglyze® XR, November 2013. Saxagliptin with Metformin, tablet, 2.5 mg/500 mg, 2.5 mg/850 mg and 2.5 mg/1000 mg, Kombiglyze® - April 2013.
- PBAC 2013 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/metformin-saxagliptin-psd-11-2013.pdf>. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11>. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-04/saxagliptin-psd-04-2013.pdf>. April 2013  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-04/april-2013-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>
- SMC 2013 Scottish Medicines Consortium, saxagliptin plus metformin, 2.5mg/850mg and 2.5mg/1000mg tablets (Komboglyze®) (No: 870/13). Scottish Medicines Consortium, saxagliptin plus metformin, 2.5mg / 850mg and 2.5mg / 1000mg filmcoated tablets (Komboglyze® ) (No: 929/13).  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin\\_\\_metformin\\_\\_Komboglyze\\_\\_Abbreviated\\_FINAL\\_May\\_2013.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin__metformin__Komboglyze__Abbreviated_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf).  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin\\_metformin\\_Komboglyze\\_Abbreviated\\_FINAL\\_Dec\\_2013\\_for\\_website.pdf/](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/saxagliptin_metformin_Komboglyze_Abbreviated_FINAL_Dec_2013_for_website.pdf/)

### **Inne**

- ANSM 2013 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012013043, [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3b68d110daea07c63466fa1235d4c4e5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3b68d110daea07c63466fa1235d4c4e5.pdf) (dostęp na dzień 27.03.2015)
- AOTM-OT-4350-16/2014 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 – Analiza weryfikacyjna,

Egan 2014	Egan A.G. et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment, The New England Journal of Medicine, luty 2014; <a href="http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1314078">http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1314078</a> (dostęp na dzień 27.03.2015)
MZ 2002015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9)

## 12. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]  
[redacted] Warszawa; grudzień 2014
- Zał. 2. Analiza kliniczna „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]  
[redacted] Warszawa; grudzień 2014
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]  
[redacted]; Warszawa; grudzień 2014,
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]  
[redacted]; Warszawa; grudzień 2014,
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]  
[redacted]; Warszawa; grudzień 2014,
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA „Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2”; [redacted]  
[redacted]; Warszawa, marzec 2015, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.131.(2).2015.MS