



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Vipidia (alogliptyna)**  
**we wskazaniu:**

leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2  
w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi  
stężenie glukozy (metforminą lub pochodną  
sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz  
z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej  
kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest  
przeciwwskazane

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.14.2017

Data ukończenia: 5 października 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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:** Takeda Pharma Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., Bioton S.A., MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., AstraZeneca AB, Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., Bioton S.A., MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., AstraZeneca AB, Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) 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:** Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., Bioton S.A., MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., AstraZeneca AB, Novartis Poland Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>ACE</b>	American College Of Endocrinology
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADS</b>	Australian Diabetes Society
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ALO</b>	Alogliptyna
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ASPAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMF</b>	Organizacja medycznych towarzystw naukowych (niem. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BMI</b>	Współczynnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CJD</b>	Kanadyjskie stowarzyszenie na rzecz cukrzycy (ang. Canadian Diabetes Association)
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności ( <i>credible interval</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DPP-4</b>	Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV
<b>DPP-8</b>	Inhibitory peptydazy dipeptydylowej VIII
<b>DPP-9</b>	Inhibitory peptydazy dipeptydylowej IX
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>EGFR</b>	wskaźnik przesączanie kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FPG</b>	Poziom glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose)
<b>GIP</b>	Glukozozależny polipeptyd insulintropowy
<b>GLP-1</b>	Glukagonopodobny peptyd-1
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HDL</b>	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. International Diabetes Federation)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	Lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MD</b>	Różnica średnich
<b>MET</b>	Metformina
<b>mITT</b>	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
<b>MTC</b>	Mixed Treatment Comparison
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	Number needed to treat
<b>NPH</b>	Insulina izofanowa (ang. Neutral Protamine Hagedorn)
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OAD</b>	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. oral anti-diabetic drugs)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PPAR-γ</b>	Receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PSM</b>	Pochodna sulfonilomocznika
<b>PSUR</b>	Periodic safety update report
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
<b>RACPG</b>	The Royal Australian College of General Practitioners
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</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., poz. 388)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka
<b>SGLT-2</b>	Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SUL</b>	Pochodne sulfonilomocznika
<b>TC</b>	Cholesterol całkowity
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TLV</b>	The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy ( <i>ang. thyroid-stimulating hormone</i> )
<b>TZD</b>	tiazolidynodiony
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<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 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia ( <i>ang. World Health Organization</i> )
<b>WILD</b>	wildagliptyna
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	45
4.3.	Komentarz Agencji .....	47
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	62
5.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>64</b>
6.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....</b>	<b>64</b>
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	64
6.2.	<b>Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....</b>	<b>65</b>
6.3.	<b>Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....</b>	<b>67</b>
6.3.1.	<b>Ocena modelu wnioskodawcy.....</b>	<b>68</b>
6.3.2.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>68</b>
6.3.3.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>69</b>
6.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>81</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>84</b>
<b>Źródła .....</b>		<b>85</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>88</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.07.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2115.2016.3.KWA

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900771,
    - Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 12,5 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900764
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.
- 

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

---

Wnioskodawca:

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
ul. Prosta 68,  
00-838 Warszawa,  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20 lipca 2017 r., znak PLR.4600.2115.2016.3.KWA (data wpływu do AOTMiT 24 lipca 2017 r.), 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 późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900771,
- Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 12,5 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900764.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11 sierpnia 2017 r., znak OT.4350.14.2017.AKJ.JW.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 4 września 2017 r. (pismo z dnia 1.09.2017 r.).

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vipidia (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████, Kraków, listopad 2016 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Vipidia (alogliptyna) stosowanego w w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████, Kraków, listopad 2016 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Vipidia (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████, Kraków, listopad 2016 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla Vipidia (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████, Kraków, grudzień 2016 r.
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vipidia w odpowiedzi na uwagi prezesa AOTMiT zawarte w piśmie OT.4350.14.2017.AKJ.JW.3.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900771, Vipidia (alogliptyna), tabletki powlekane, 12,5 mg, 28 tabletek powlekanych, EAN: 5903263900764
<b>Kod ATC</b>	A10BH04
<b>Substancja czynna</b>	benzoesan alogliptyny
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.
<b>Dawkowanie</b>	Produkt leczniczy Vipidia jest dostępny w mocach 25 mg, 12,5 mg i 6,25 mg, co umożliwia stosowanie różnych schematów leczenia. Dorośli (≥18 lat) – zalecana dawka alogliptyny to jedna tabletki 25 mg raz na dobę w leczeniu skojarzonym z metforminą, tiazolidynodionem, pochodną sulfonilomocznika lub insuliną lub w terapii trójkowej z metforminą i tiazolidynodionem lub insuliną. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $\geq 30$ do $\leq 50$ ml/min) należy podawać połowę zalecanej dawki alogliptyny (12,5 mg raz na dobę). W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 30$ ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania, należy podawać jedną czwartą zalecanej dawki alogliptyny (6,25 mg raz na dobę).
<b>Droga podania</b>	Lek Vipidia podawany jest doustnie. Produkt leczniczy Vipidia należy przyjmować raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Alogliptyna jest silnym i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, który jest ponad 10 000-krotnie bardziej wybiórczy dla DPP-4 niż dla innych pokrewnych enzymów, w tym DPP-8 i DPP-9. DPP-4 jest głównym enzymem uczestniczącym w szybkim rozpadzie hormonów inkretynowych, peptydu glukagonopodobnego 1 (ang. GLP-1) i GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy), które są wydzielane przez jelita, a ich stężenie zwiększa się po spożyciu posiłku. GLP-1 i GIP zwiększają biosyntezę i wydzielanie insuliny z komórek beta trzustki; ponadto GLP-1 hamuje wydzielanie glukagonu i wytwarzanie glukozy w wątrobie. Dlatego alogliptyna poprawia kontrolę glikemii za pośrednictwem mechanizmu glukozozależnego, w ramach którego następuje zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężeń glukagonu w przypadku dużego stężenia glukozy.

Źródło: ChPL Vipidia

DPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy-4; GIP – glukozozależny polipeptyd insulinotropowy

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19.09.2013, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Vipidia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii.*
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy



### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne leku.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Vipidia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, w wieku powyżej 18 lat, z cukrzycą typu 2. w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii.

W analizowanym wniosku zawężono populację do pacjentów, którzy stosują metforminę lub pochodne sulfonylomocznika w monoterapii. Tym samym ograniczono możliwość stosowania w ramach refundacji leku u pacjentów poddawanych insulinoterapii. Wnioskowane wskazanie wskazuje także na możliwość zastosowania alogliptyny jedynie u pacjentów, u których przeciwwskazana jest terapia skojarzona metforminą i poch. sulfonylomocznika, co jest zgodne z zapisami ChPL, w którym wskazano, iż nie ustalono w pełni bezpieczeństwa stosowania i skuteczności alogliptyny stosowanej w terapii trójlekowej w tym skojarzeniu. Ekspert, dr Dąbrowski, zwrócił jednak uwagę, że przeciwwskazania do stosowania poch. sulfonylomocznika i metforminy, obejmujące ciężką niewydolność serca stanowią również ograniczenia stosowania alogliptyny. Wg wyników badania EXAMINE (White 2013, White 2016a, White 2016b), alogliptyny nie powinno się stosować w niewydolności serca. Współwystępująca niewydolność nerek wymaga natomiast redukcji dawki z 25 mg do 12,5 mg na dobę w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 30$  do  $\leq 50$  ml/min) oraz do 6,25 mg na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializowania. Prezentacja leku Vipidia, zawierająca alogliptynę w dawce 6,25 mg nie została objęta wnioskiem refundacyjnym.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Vipidia, będzie on dostępny w aptece na receptę przy odpłatności 30%. Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałkowej. Szacując koszty stosowania leku przez 30 dni, jego koszt stosowania zgodnie z DDD w tym okresie nie przekracza wartość 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tym samym wnioskodawca prawidłowo wyznaczył poziom odpłatności.

#### Grupa limitowa

Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie wnioskowanego leku do nowej grupy limitowej, ze względu na brak odpowiedników produktu Vipidia refundowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz brak leków o zbliżonym do alogliptyny działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania. Obecnie refundowane leki z grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych zostały zaklasyfikowane do trzech grup limitowych, zależnie od mechanizmu działania. Są to biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy – akarboza oraz pochodne sulfonylomocznika. Alogliptyna stanowi inhibitor dipeptydylopeptydazy 4, jej mechanizm działania jest odmienny względem leków znajdujących się obecnie na liście refundacyjnej.

#### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) [redacted] PLN. Jednocześnie wnioskodawca [redacted]

W 2014 r. wnioskowano o objęcie refundacją leku Trajenta (linagliptyna, 30 tab. à 5 mg) proponując CZN w wysokości [REDACTED] oraz mechanizm podziału ryzyka w postaci [REDACTED]. W 2014 r. ocenie podlegały również dwa leki zawierające inny inhibitor DPP-4 – sitagliptynę. [REDACTED], nie zaproponowano RSS. Sitagliptyna oceniana była także w 2010 r. w związku z wnioskiem o refundację leku Xelevia (100 mg, 28 tabl.) z propozycją CZN w wysokości [REDACTED] i brakiem RSS. W 2014 r. oceniano zasadność refundacji preparatu Onglyza (saksagliptyna, 5 mg, 30 tabl.), przy CZN [REDACTED] oraz RSS w postaci [REDACTED]. Dla leku Galvus (wildagliptyna, 50 mg) złożono wnioski o refundację i ustalenie CZN w wysokości [REDACTED] w przypadku opakowania zawierającego 28 tabletek oraz [REDACTED] za opakowanie 56 tabletek. Zaproponowany RSS obejmował [REDACTED].

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi wynikający z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się brakiem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania.

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się wieloletnim podwyższonym poziomem glukozy we krwi przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby, co odróżnia ją od cukrzycy typu 1.

[Źródło: OT.4350.13.2016]

### Epidemiologia

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO), natomiast na świecie waha się od 1% (Chiny) do > 50% (Indianie Pima, niektóre plemiona mikronezyjskie). Roczna zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., natomiast powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób, natomiast w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

[Źródło: Szczeklik 2016a]

### Etiologia i Patogeneza

W rozwoju cukrzycy typu 2 najważniejszą rolę odgrywają dwie składowe: interakcja między uwarunkowaniami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi oraz upośledzone wydzielanie insuliny z towarzyszącą obwodową insulinopornością. Do najistotniejszych czynników środowiskowych należą: otyłość brzuszna, mała aktywność fizyczna oraz towarzyszące czynniki ryzyka.

[Źródło: Szczeklik 2016a]

### Diagnostyka

Wg najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2016) badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby < 45. r.ż. Niezależnie od wieku badanie to wykonuje się co roku u osób z grup ryzyka, wśród których wyróżnia się: osoby z nadwagą i otyłością, z cukrzycą występującą w rodzinie, mało aktywne fizycznie, z grupy środowiskowej/etnicznej o większym narażeniu na cukrzycę,

u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy, kobiety z przebytą cukrzycą ciążową, kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg, osoby z nadciśnieniem tętniczym, z dyslipidemią, kobiety z zespołem policystycznych jajników oraz osoby z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Algorytm rozpoznawania cukrzycy rozróżnia postępowanie diagnostyczne w zależności od obecności objawów hiperglikemii (zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i wzmożona senność, zmiany ropne na skórze, stany zapalne narządów moczowo-płciowych). Jeżeli objawy występują, należy oznaczyć glikemię o dowolnej porze dnia, w przypadku ich braku badanie należy wykonać na czczo.

Kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej:

- glikemia przygodna (oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku) – jeżeli występują objawy hiperglikemii, cukrzycę rozpoznaje się przy wartości  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l);
- glikemia na czczo (oznaczona w próbce krwi pobranej 8 – 14 godz. od ostatniego posiłku) dla stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej:
  - prawidłowa glikemia na czczo: 70 – 99 mg/dl (3,9 – 5,5 mmol/l),
  - nieprawidłowa glikemia na czczo: 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l),
  - cukrzyca (rozpoznawana w przypadku dwukrotnego potwierdzenia zaburzeń):  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l);
- glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) wg WHO:
  - prawidłowa tolerancja glukozy: < 140 mg/dl (7,8 mmol/l),
  - nieprawidłowa tolerancja glukozy: 140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,1 mmol/l),
  - cukrzyca:  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l).

[Źródło: Szczekliak 2016a, PTD 2016]

### Obraz kliniczny

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Początkowym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

[Źródło: Szczekliak 2016a, AOTM-OT-4350-27/2014]

### Przebieg naturalny

Cukrzycę typu 2 charakteryzuje dynamiczny przebieg: od insulinooporności, poprzez kompensacyjną hiperinsulinemię, do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek  $\beta$ . Długo utrzymująca się hieprinsulinemia sprzyja postępowi miażdżycy, natomiast wyczerpanie rezerw komórek  $\beta$  w zakresie wydzielania insuliny jest przyczyną nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych i konieczności rozpoczęcia terapii insuliną.

[Źródło: Szczekliak 2016a]

### Rokowanie

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

[Źródło: Szczekliak 2016a]

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę i aktywność

fizyczną. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji. Dla każdego pacjenta należy uwzględnić jego postawę, spodziewane zaangażowanie w leczenie, stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii, czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

Podczas leczenia dąży się do uzyskania wartości docelowych w zakresie glikemii (HbA1c  $\leq$ 7%), ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe  $<$ 140 mm Hg, rozkurczowe  $<$ 90 mm Hg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego  $<$ 175 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL  $<$ 70 mg/dl) i masy ciała. U osób w starszym wieku i w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, jeżeli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.

#### Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 obejmuje:

- Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi o odmiennym mechanizmie działania, analogiem GLP-1 lub z insuliną. Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:
  - leki hipoglikemizujące:
    - pochodne sulfonylmocznika (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 wychwytywanie glukozy z moczem pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna,
- Insulinoterapię insulinami ludzkimi i ich analogami (krótkodziałające, o pośrednim czasie działania – NPH oraz długodziałające) oraz mieszkankami insulin ludzkich i analogowych.

[Źródło: OT.4350.13.2016]

Wykaz leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r.



Rysunek 1. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2017)

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	Inhibitor alfa-glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPAR $\gamma$	Inhibitory SGLT-2
<b>Efekt/mechanizm</b>	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielania insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu
<b>Siła działania hipoglikemizującego</b>	Duża	Duża	Słaba	Duża	Duża	Duża	Duża
<b>Insulina w osoczu</b>	↓	↑↑	↔	↑↑	↑	↓	↓
<b>Cholesterol frakcji LDL</b>	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
<b>Cholesterol frakcji HDL</b>	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
<b>Triglicerydy</b>	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔
<b>Masa ciała</b>	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔	↑	↓
<b>Ryzyko hipoglikemii</b>	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
<b>Działania niepożądane</b>	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotne nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
<b>Przeciwwskazania</b>	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Choroby przewodu pokarmowego	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Niewydolność nerek



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ w latach: 2015, 2016, 2017 (pierwsza połowa roku, dane niepełne) odnotowano odpowiednio 1 899 994, 1 956 594, 1 648 867 pacjentów w wieku powyżej 18. r.ż. z cukrzycą insulinoniezależną (rozpoznanie ICD-10 E11). Niestety, nie było możliwe uzyskanie bardziej szczegółowych danych, np. dotyczących liczebności populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących terapię metforminą z przeciwwskazaniem do stosowania poch. sulfonilomocznika oraz stosujących poch. sulfonilomocznika, mających przeciwwskazania do terapii metforminą.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych NFZ i założeń wnioskodawcy dot. liczebności populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

**Tabela 5. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz populacji z rozpoznaniem E11 wg ICD-10 w kolejnych latach wg oszacowań wnioskodawcy i danych NFZ**

Rok	Oszacowanie wnioskodawcy – populacja ≥ 18 r.ż. z cukrzycą typu 2	Dane NFZ – populacja ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem E11
2015	2 024 609	1 899 994
2016	2 075 224	1 956 594
2017	2 127 104	1 648 867*
2018	2 180 282	b.d.
2019	2 234 789	
2020	2 290 659	

\*Dane niepełne za I połowę 2017 r.

Wartości liczebności populacji dorosłych osób z cukrzycą typu 2 posłużyły jako wyjściowe do dalszych oszacowań, które przeprowadzono w oparciu o odnalezione wskaźniki epidemiologiczne. Ostatecznie, wg wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej, która jest równa liczebności populacji, u której zostanie zastosowana wnioskowana technologia po objęciu jej refundacją, wyniesie 15 599 osób w 2018 r., 29 637 osób w 2019 r. oraz 42 320 osób w 2020 r.

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych nieskutecznie metforminą lub poch. sulfonilomocznika, u których terapia złożona ww. lekami jest przeciwwskazana**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
<b>Prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz</b> Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii	<i>Liczba chorych na cukrzycę w Polsce ~3mln, z tego 85 – 90% z typem 2 tj. ~2,5 mln, z tego osób dorosłych ze wskazaniem jak w 1 kolumnie (jak w tytule tabeli)* ~10 – 15%</i>	<i>Wg danych z badania NATPOL liczba chorych na cukrzycę w Polsce rośnie rocznie o 2,5%</i>	10 – 15%	<i>Dane szacunkowe, brak w Polsce rejestrów</i>
<b>Dr n.med. Mariusz Dąbrowski</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	~2,3 mln (w tym ~2,1 mln cukrzyca typu 2)	~55 tys.	<i>Odsetek osób, u których terapia skojarzona metforminą + PSM** jest przeciwwskazana jest minimalny (przeciwwskazania dla PSM obejmują realnie tylko nadwrażliwość na substancję czynną lub ciężką niewydolność nerek lub wątroby, a dla metforminy nietolerancję leku, ciężką niewydolność wątroby, niewydolność</i>	<i>Własne szacunki epidemiologiczne na podstawie danych NFZ o ilości osób stosujących leki przeciwcukrzycowe, badania NATPOL 2011 oraz raportów „Cukrzyca w Polsce 2013 i 2014”.</i>

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
			<p><i>nerek z eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz ciężką niewydolność serca). W związku z powyższym możliwość zastosowania alogliptyny miałyby bardzo znikoma ilość pacjentów (przedstawione wskazanie jest zbyt wąskie) zwłaszcza, że alogliptyna, w oparciu o badanie EXAMINE też nie powinna być stosowana w niewydolności serca, a przy niewydolności nerek w zredukowanej dawce.</i></p>	

\*przypis analityka

\*\*PSM – poch. sulfonilomocznika

### Komentarz analityków Agencji:

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że podane w BIA wartości mogą być niedoszacowane, gdyż roczny przyrost liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjęty przez wnioskodawcę (2,5%) jest niższy niż wyznaczony na podstawie danych NFZ (2,9% dla lat 2015 – 2016). Należy natomiast zwrócić uwagę, że rozpoznanie E11 wg ICD-10 – cukrzyca insulinoniezależna jest pojęciem szerszym niż wskazanie – cukrzyca typu 2. Jednak, prof. Zozulińska-Ziółkiewicz, wskazała, że obecnie w Polsce 2,5 mln osób choruje na cukrzycę typu 2, co przy przyjętym przez wnioskodawcę odsetku dorosłych chorych 99%, daje również większą liczbę chorych niż przewidziana przez wnioskodawcę na 2017 r. Drugi ekspert, dr Dąbrowski, wskazał, że na cukrzycę typu 2 choruje w Polsce ok. 2,1 mln chorych, co pokrywa się z oszacowaniem w BIA. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją w przypadku uwzględnienia maksymalnych wartości wskaźników epidemiologicznych, wskazanych przez prof. Zozulińską-Ziółkiewicz jest większa niż oszacowana w wariancie podstawowym BIA – ok. 56,3 tys. vs 15,6 tys. osób w I roku refundacji. Natomiast dr Dąbrowski uważa, że odsetek osób, u których nie można zastosować leczenia skojarzonego metforminą i poch. sulfonilomocznika, a u których jednocześnie nie występują przeciwwskazania do stosowania alogliptyny jest bardzo mały.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.html>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie (<http://www.cukrzyca.info.pl>, <http://www.idf.org>, <http://www.ispad.org>, <http://www.diabetes.org>, <http://www.easd.org>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26 września 2017 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji postępowania klinicznego.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2017), podobnie jak najnowsze rekomendacje zagraniczne (ADA 2017, NICE 2017) są zgodne co do podstawowych zasad leczenia cukrzycy typu 2. Bazą dla każdego typu leczenia farmakologicznego jest postępowanie nefarmakologiczne – redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej. Wyrównanie metaboliczne pacjenta z cukrzycą to nie tylko wyrównanie gospodarki węglowodanowej, ale także wyrównanie gospodarki lipidowej i skuteczna kontrola wartości ciśnienia tętniczego. Podstawowym doustnym lekiem pierwszego rzutu w terapii cukrzycy typu 2 pozostaje metformina. Lek ten stanowi także bazę dla wszystkich schematów terapii skojarzonej, chyba że występują specyficzne przeciwwskazania do jej stosowania lub nietolerancja.

Większość wytycznych (PTD 2017, IDF 2017, NICE 2017, AACE/ACE 2017, RACGP 2016 oraz CJD 2013) wymienia inhibitory DPP-4 jako alternatywę w pierwszej linii leczenia pacjentów, którzy nie tolerują metforminy. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii skojarzonej z metforminą wskazywane jest jako jeden z możliwych schematów terapeutycznych we wszystkich odnalezionych rekomendacjach. Ponadto wytyczne PTD 2017, NICE 2017 a także SIGN 2014 i CJD 2013 zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii trójlekowej. W przypadku terapii dwu- lub trzylekowej na bazie inhibitorów DPP-4 należy pamiętać, że nie należy stosować dwóch leków inkretynowych, tj. inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1 (ADA 2017).

Polskie wytyczne PTD 2017 zalecają stosowanie inhibitorów DPP-4 szczególnie u pacjentów otyłych i z dużym ryzykiem niedocukrzeń.

Dodatkowo zidentyfikowano publikację Prescrire 2015. Wśród terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia metforminą w cukrzycy typu 2 wymieniono w niej pochodne sulfonylomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydowe, repaglinid, tiazolidynediony, inhibitory DPP-4, analogi GLP-1, gliflozyny lub insuliny bazowe. Jako jedną z pięciu inhibitorów DPP-4 zarejestrowanych w Europie w 2014 roku wymieniono alogliptynę, która może być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą. Zwrócono również uwagę, że stosowanie inhibitorów DPP-4 ma neutralny wpływ na masę ciała i wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Nie wykazano jednak wpływu leków z tej grupy na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTD 2017 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/ycprv2ux">https://tinyurl.com/ycprv2ux</a></p>	<p><u>Najważniejsze rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MET powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2 (oprócz przypadków, gdy jest źle tolerowana lub przeciwwskazana) [A].</li> <li>• Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca należy dodać drugi lek doustny, agonistę GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji nie należy odkładać o czas dłuższy niż 3-6 miesięcy [A].</li> <li>• U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz MET efekt ten wykazano dla niektórych leków z grupy GLP-1 i jednego leku z grupy SGLT-2 [A].</li> </ul> <p><u>Etapy leczenia cukrzycy typu 2:</u></p> <p><u>Etap I (monoterapia)</u> – redukcja masy ciała, ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z przyjmowaniem metforminy. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy alternatywnie monoterapia jednym z wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonylomocznika,</li> <li>• <b>inhibitor DPP-4</b> (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń),</li> <li>• inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń),</li> <li>• agonista PPAR-<math>\gamma</math> (pioglitazon, przeciwwskazany w niewydolności serca).</li> </ul> <p><u>Etap II (terapia doustna skojarzona):</u></p> <p><u>Ila</u> – modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa na bazie metforminy w jednym z przedstawionych poniżej schematów:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• metformina + lek inkretynowy (<b>inhibitor DPP-4</b> lub agonista receptora GLP-1),</li> <li>• metformina + inhibitor SGLT-2,</li> <li>• metformina + agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p><b>IIb</b> - modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy, do której należy dołączyć leki o różnych mechanizmach działania spośród następujących grup [E]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitor α-glukozydazy (akarboza),</li> <li>• <b>inhibitor DPP-4</b>,</li> <li>• agonista receptora GLP-1,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III.</p> <p><b>Etap III – (insulinoterapia prosta)</b></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (insulina bazowa – NPH lub analogi insuliny długodziałających) z ewentualną kontynuacją metforminy (zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze).</p> <p><b>Etap IV – (insulinoterapia złożona)</b></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją leczenia metforminą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + insulina w 2 dawkach (bazowa lub mieszanki insulinowe),</li> <li>• metformina + intensywna insulinoterapia.</li> </ul> <p>Brak skutecznego wyrównania metabolicznego u pacjenta stosującego metforminę w skojarzeniu z insulinoterapią jest wskazaniem do uzupełnienia schematu leczenia o jeden z wybranych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek inkretynowy (<b>inhibitor DPP-4</b> lub agonista receptora GLP-1),</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p>Przy doborze leków wchodzących w skład schematu leczenia skojarzonego należy kierować się pozaglikemicznymi właściwościami cząsteczek i preferować te, co do których dysponujemy dowodami z dużych, randomizowanych badań klinicznych odnośnie redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej (dotyczy niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2).</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <p>[A] – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej;</p> <p>[B] – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych lub rejestru;</p> <p>[C] – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań;</p> <p>[E] – Stanowisko eksperckie lub doświadczenie kliniczne.</p> <p><u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>ADA 2017 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y7jsatx2">https://tinyurl.com/y7jsatx2</a></p>	<p>Podstawą leczenia cukrzycy na każdym jego etapie jest modyfikacja stylu życia (postępowanie nefarmakologiczne, rozumiane przede wszystkim jako redukcja masy ciała, implementacja zaleceń dietetycznych oraz aktywność fizyczna dostosowana do możliwości i stanu ogólnego pacjenta).</p> <p><b>Monoterapia:</b> lekiem z wyboru jest metformina [A], chyba że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c ≥9% – należy rozważyć stosowanie od początku terapii dwulekowej,</li> <li>• HbA1c ≥10%, glukemia ≥300 mg/dL lub istotne objawy kliniczne hiperglikemii – należy rozważyć od początku stosowanie złożonego schematu iniekcyjnego [E].</li> </ul> <p><b>Terapia dwulekowa [A]:</b> schemat leczenia metformina + inne lek spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• tiazolidinediony,</li> <li>• <b>inhibitor DPP-4</b>,</li> <li>• agonista receptora GLP-1,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• insulina bazowa.</li> </ul> <p><b>Terapia trójlekowa:</b> schemat leczenia metformina + 2 inne leki spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• tiazolidinediony,</li> <li>• <b>inhibitor DPP-4</b>,</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• agonista receptora GLP-1,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• insulina bazowa.</li> </ul> <p>Z zastrzeżeniem, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (<b>inhibitorów DPP-4</b> z agonistami GLP-1 oraz insuliny bazowej z pochodnymi sulfonilomocznika. W doborze konkretnego schematu leczenia decydować powinna indywidualna ocena pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego [E]. W tym kontekście wytyczne zwracają uwagę na korzystne wyniki badań dotyczących metforminy, liraglutidu i empagliflozyny, a także na potencjalnie korzystny wpływ pioglitazonu i inhibitorów alfa-glukozydazy.</p> <p><u>Złożony schemat iniekcyjny:</u> Wyjściowo zwykle metformina +/- inny lek przeciwhiperlipidemiczny + insulina bazowa, w przypadku braku zadawalającego wyrównania metabolicznego konwersja do schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jak wyżej + 1 iniekcja insuliny szybko działającej przed najbardziej obfitym posiłkiem,</li> <li>• jak wyżej + agonista GLP-1,</li> <li>• zamiana na schemat z zastosowaniem 2 iniekcji mieszanek insulinowych,</li> <li>• indywidualna ocena wskazań do innego schematu insulinoterapii, np. basal-bolus lub 2x iniekcja mieszanki + bolus szybko działającej insuliny przed posiłkiem.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> [A] – Dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, metaanalizy; [B] – Dodatkowe dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych; [C] – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań; [E] – Opinie ekspertów lub doświadczenie kliniczne. <u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>IDF 2017</b> <b>(Międzynarodowe)</b> <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy dokumentu zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Etap I: Monoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekiem z wyboru jest metformina.</li> <li>• W przypadku nietolerancji metforminy należy zastosować inny lek obniżający poziom glukozy spośród: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pochodnych sulfonilomocznika (z wyłączeniem glibenklamidu),</li> <li>○ Inhibitorów <math>\alpha</math>-glukozydazy,</li> <li>○ <b>inhibitorów DPP-4,</b></li> </ul> </li> <li>• Jeżeli poziom HbA1c utrzymuje się 1-2% powyżej normy należy rozpocząć farmakoterapię od terapii skojarzonej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ metformina + pochodna sulfonilomocznika (z wyłączeniem glibenklamidu),</li> <li>○ metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4)</li> <li>○ metformina + inhibitor SGLT-2,</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z niestabilną cukrzycą typu 2 z objawami dekomensacji należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od insulinoterapii w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami obniżającymi poziom glukozy.</li> </ul> <p><u>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia</u> Terapię na bazie metforminy (lub innej substancji zastosowanej w monoterapii) należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodną sulfonilomocznika (z wyłączeniem glibenklamidu),</li> <li>• <b>inhibitory DPP-4,</b></li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• Inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy</li> <li>• Agonistę receptora GLP-1 (jeżeli priorytetem leczenia jest utrata masy ciała).</li> </ul> <p><u>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia</u> Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nieinsulinowy, należy zmodyfikować poprzez dodanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuliny bazowej,</li> <li>• agonisty receptora GLP-1 (jeżeli priorytetem leczenia jest utrata masy ciała).</li> </ul> <p><u>Brak informacji o sile zaleceń</u></p>
<p><b>NICE 2017</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów</p>	<p><u>Etap I: Monoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą.</li> </ul> <p>Stopniowe zwiększanie standardowej dawki przez okres kilku miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. W przypadku wystąpienia działań</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y7kpv5ng">https://tinyurl.com/y7kpv5ng</a></p>	<p>niepożądanym należy rozważyć zastąpienie metforminy o standardowym uwalnianiu metforminą o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>inhibitorami DPP-4</b>,</li> <li>○ pioglitazonem (antagonista PPAR-γ),</li> <li>○ pochodnymi sulfonilomocznika,</li> <li>○ w przypadku wybranych chorych do rozważenia zastosowanie inhibitorów SGLT-2.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia</b></p> <p>Terapię na bazie metforminy należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inhibitory DPP-4</b>,</li> <li>• pioglitazon,</li> <li>• pochodną sulfonilomocznika,</li> <li>• inhibitor SGLT-2.</li> </ul> <p>Terapię u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy zastąpić jednym z wymienionych schematów dwulekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inhibitor DPP-4 + pioglitazon</b>,</li> <li>• <b>inhibitor DPP-4 + pochodna sulfonilomocznika</b>,</li> <li>• pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika.</li> </ul> <p>W wybranych przypadkach można rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem jednego z wymienionych powyżej oraz inhibitora SGLT-2.</p> <p><b>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia</b></p> <p>Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nieinsulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + <b>inhibitor DPP-4</b> + pochodna sulfonilomocznika,</li> <li>• metformina + pioglitazon + pochodna sulfonilomocznika.</li> </ul> <p>Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia analogu GLP-1 w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości. Zastosowanie analogów GLP-1 przy BMI <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup> można rozważyć także w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała. Kontynuacja leczenia analogami GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 mies. uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja HbA1c o min. 1 p.p.,</li> <li>• redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i analogi GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>W wybranych przypadkach również na tym etapie leczenie można rozważyć terapię trójlekową z zastosowaniem jednego z inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Alternatywą dla postępowania opisanego powyżej jest rozpoczęcie na tym etapie insulinoterapii.</p> <p>W przypadku nieskuteczności dwulekowego schematu leczenia u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy wdrożyć insulinoterapię.</p> <p><b>Etap IV: Insulinoterapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wybór schematu insulinoterapii oraz rodzaju stosowanych insulin należy uzależnić od indywidualnych wskazań,</li> <li>• przy braku przeciwwskazań lub nietolerancji należy rozważyć kontynuację stosowania metforminy,</li> <li>• należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperglykemicznych.</li> </ul> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>AACE/ACE 2017 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów. Szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y9y7y3zo">https://tinyurl.com/y9y7y3zo</a></p>	<p>Rekomendacje podkreślają rolę zmiany stylu życia w terapii cukrzycy typu 2, ale wskazują, że zmiany te nie powinny wpływać na opóźnienie włączania farmakoterapii. Docelowe wartości stężenia HbA1c powinny być wyznaczane w sposób zindywidualizowany, uwzględniający wiele czynników, w tym choroby współistniejące. Również dobór leczenia powinien opierać się na indywidualnej analizie charakterystyki pacjenta i właściwości poszczególnych interwencji.</p> <p>Postępowanie w cukrzycy typu 2 (kolejność występowania leków odpowiada hierarchii zaleceń):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>etap I</b> (HbA1c &lt;7,5%): monoterapia jednym z następujących leków: metformina, agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, <b>inhibitor DPP-4</b>, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</li> <li>• <b>etap II</b> (wyjściowe HbA1c <math>\geq</math>7,5% lub &gt;9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, <b>inhibitor DPP-4</b>, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</li> <li>• <b>etap III</b> (wyjściowe HbA1c &gt; 9,0% bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii dwulekowej) – metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), <b>inhibitor DPP-4</b>, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika/glinidy (zalecana ostrożność),</li> <li>• <b>etap IV</b> (nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię.</li> </ul> <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c &gt; 9,0% i występują objawy cukrzycy – należy rozpocząć insulinoterapię w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p>W rekomendacjach wskazano na potencjalnie korzystny efekt liraglutylu i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca oraz agonistów GLP-1, tiazolidynedionu w średnich dawkach (możliwy efekt redukcji ryzyka udaru) i kolesewelamu w miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>RACGP 2016 (Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wytyczne przygotowano zgodnie z polityką konfliktu interesów RACGP, którą można znaleźć na stronie: <a href="http://www.racgp.org.au/support/policies/organisational">http://www.racgp.org.au/support/policies/organisational</a></p>	<p>Leczenie prowadzące do zmniejszenia poziomu HbA1c powinno zostać rozpoczęte od modyfikacji stylu życia. W dalszej kolejności do terapii włączane są leki [A].</p> <p>Algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I linia:</b> metformina stanowi pierwszą linię leczenia, chyba że jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Alternatywnie u pacjenta można zastosować: sulfonylomocznik, <b>DPP-4</b>, SGLT-2, insulinę, akarbozę lub tiazolidynedion.</li> <li>• <b>II linia:</b> jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii (jeśli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). Sulfonylomocznik jest zazwyczaj pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli sulfonylomocznik jest przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: <b>DPP-4</b>, SGLT-2. Alternatywnie można zastosować GLP-1, insulinę, akarbozę, tiazolidynedion,</li> <li>• <b>III linia:</b> należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion [B], następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>o pacjent na terapii trójlekowej: zamiana <math>\geq</math> 1 leku doustnego na GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny,</li> <li>o pacjent przyjmuje agonistę receptora GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszkankę insulinową,</li> <li>o pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>W wytycznych wskazano również szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapia obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lipidów we krwi i leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej we wszystkich przypadkach, [B] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej w większości przypadków, [C] – Dowody wskazujące na konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji, [D] – Słaby poziom dowodów i konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji,</p> <p><u>Poziom dowodów.</u></p> <p>I – Dowody uzyskane z przeglądów systematycznych i badań poziomu drugiego, II – Dowody uzyskane z randomizowanych badań klinicznych (RCT), III-1 – Dowody uzyskane z badań pseudo-RCT, III-2 – Dowody uzyskane z badań: nierandomizowanych, kliniczno-kontrolnych, kohortowych lub badań ITS z grupą kontrolną.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>III-3 – Dowody uzyskane z niekontrolowanych badań porównawczych: historycznych badań kontrolnych, dwóch lub więcej badań jednoramiennych, badań ITS bez grupy kontrolnej</i></p> <p><i>IV – Serie przypadków</i></p> <p><i>PP (practice point) – Opinie ekspertów lub komisji eksperckich.</i></p>
<p><b>ADS 2016 (Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana).</p> <p>Druga linia terapii: jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA1c <math>\leq 7\%</math> (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne sulfonilomocznika,</li> <li>• <b>inhibitor DPP-4,</b></li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> </ul> <p>Trzecia linia terapii po kolejnych 3 mies. jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi efektu to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Czwarta linia terapii. Jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent na terapii trójlekowej: zamiana <math>\geq 1</math> leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny,</li> <li>• pacjent przyjmuje GLP-1: zmiana na insulinę podstawową lub mieszankę insulinową,</li> <li>• pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>).</li> </ul> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>SIGN 2014 (Szkocja)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje konfliktu interesów dostępne są na prośbę w SIGN.</p>	<p>Osiągnięcie poziomu HbA1c <math>\leq 7\%</math> (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia m kro i makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> (48 mmol/mol). Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Etap I: Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina (terapia z wyboru u osób z nadwagą) [A],</li> <li>• pochodne sulfonilomocznika (u pacjentów bez nadwagi lub u pacjentów z nadwagą, którzy nie tolerują metforminy) [A].</li> </ul> <p>Etap II: Terapia dwulekowa – włączenie dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodnych sulfonilomocznika (terapia z wyboru) [A],</li> <li>• tiazolidynodionów (pioglitazon) [A],</li> <li>• <b>DPP-4.</b></li> </ul> <p>Etap III: Terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/pochodne sulfonilomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiazolidynodionów (pioglitazon) lub <b>DPP-4</b> [A],</li> <li>• leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) [A],</li> <li>• raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA). Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej),</li> <li>• W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótkodziałające insuliny posiłkowe [A].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>1++ - Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</i></p> <p><i>1+ - Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</i></p> <p><i>1 - Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu</i></p> <p><i>2++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</i></p> <p><i>2+ - Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</i></p> <p><i>2 - Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego</i></p> <p><i>3 - Opisy lub serie opisów przypadków</i></p> <p><i>4 - Opinie ekspertów</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</p> <p>[B] - Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+</p> <p>[C] - Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++</p> <p>[D] - Dane z poziomu 3 lub 4; lub ; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+</p>
<p><b>AWMF 2014 (Niemcy)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie podano danych o konflikcie interesów</p>	<p>Zaleca się stosowanie metforminy jako terapii pierwszego rzutu [A]. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują metforminy lub mają przeciwwskazania do jej stosowania zalecane są pochodne sulfonilomocznika [A].</p> <p>Jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku, jako terapię drugiego rzutu zaleca się włączenie do metforminy jednego z leków: pochodnych sulfonilomocznika, <b>inhibitora DPP-4</b>, inhibitora SGLT-2, pioglitazonu, inhibitora <math>\alpha</math>-glukozydazy lub insuliny bazowej [B].</p> <p>Jako terapię trzeciego rzutu zaleca się włączyć agonistę GLP-1 lub insulinoterapię [B].</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – mocna rekomendacja</p> <p>[B] – rekomendacja</p> <p><u>Brak poziomu dowodów.</u></p>
<p><b>CJD 2013 Kanada</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> W wytycznych nie przedstawiono listy zgłoszonych konfliktów interesów. Załączono jednak informacje o sposobie postępowania ze zgłoszonymi przez członków zespołu roboczego konfliktami interesów podczas przygotowywania wytycznych.</p> <p>Szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/yc9u7a56">https://tinyurl.com/yc9u7a56</a></p>	<p>Rekomendacje podkreślają konieczność indywidualizacji terapii.</p> <p><u>I linia leczenia:</u> jeśli nie istnieją przeciwwskazania – metformina [A, 1A] lub jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, <b>inhibitor DPP-4</b>, inhibitor SGLT-2, insulina, akarboza, tiazolidynedion.</p> <p><u>II linia leczenia:</u> należy włączyć metforminę, jeśli nie stosowano jej w I linii leczenia i nie ma przeciwwskazań do jej stosowania. Zazwyczaj do metforminy w II linii leczenia dołączane są poch. sulfonilomocznika. Jeśli poch. sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub są nietolerowane, można zastosować: <b>inhibitor DPP-4</b>, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulinę, akarbozę, glitazon [D].</p> <p><u>III linia leczenia:</u> należy rozważyć terapię potrójną lub dodanie insuliny. Można dołączyć jeden z następujących leków: poch. sulfonilomocznika, <b>inhibitor DPP-4</b>, inhibitor SGLT-2, GLP-1, insulina, akarboza, glitazon. Zamiast insuliny NPH, stosowanej łącznie z lekami przeciwhiperglykemicznymi, można stosować długodziałające analogi (detemir lub glargina) w celu obniżenia ryzyka ciężkiej lub nocnej hipoglikemii [A, 1A].</p> <p><u>IV linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gdy u pacjenta dotychczas stosowano terapię potrójną można zamienić 1 doustny lek hipoglikemizujący na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny,</li> <li>• Gdy u pacjenta stosuje się agonistę receptora GLP-1 należy zamienić na/dodać insulinę bazalną lub dwufazową,</li> <li>• Gdy u pacjenta nie stosuje się insuliny, należy dodać inhibitor SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazalną.</li> </ul> <p><u>Poziom siły dowodów:</u></p> <p>1A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wysokiej jakości badania RCT</p> <p>1B – Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe z bezsprzecznymi dowodami</p> <p>2 – Badania RCT i przeglądy systematyczne, które nie spełniają warunków poziomu 1</p> <p>3 - Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe, przeglądy systematyczne badań poziomu 3</p> <p>4 – Inne badania.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Poparte badaniami z poziomu 1,</p> <p>[B] – Poparte badaniami z poziomu 2,</p> <p>[C] – Poparte badaniami z poziomu 3,</p> <p>[D] – Poparte badaniami z poziomu 4 lub konsensem.</p>

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana, DPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy, SGLT-2 – inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy, GLP-1 – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1, LAA – długodziałające analogi insuliny

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinie od 2 ekspertów klinicznych na temat stosowania produktu leczniczego Vipidia (alogliptyna) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi

przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii	Dr n.med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne [odsetek obecnie stosujących pacjentów]	skojarzona terapia metformina + inny niż alogliptyna inhibitor DPP-4 (sitagliptyna/wildagliptyna/saksagliptyna/linagliptyna) [b.d.]	metformina [b.d.]
	skojarzona terapia metformina + agonista receptora dla GLP-1 [b.d.]	pochodna sulfonylomocznika [b.d.]
	skojarzona terapia metformina lub pochodna sulfonylomocznika z pioglitazonem [b.d.]	insulina [> 650 tys.]
	skojarzona terapia metformina lub pochodna sulfonylomocznika z inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) [b.d.]	
Technologia najtańsza	brak odpowiedzi	metformina
Technologia najskuteczniejsza	brak odpowiedzi	insulina

Wskazując dostępne technologie alternatywne, eksperci powołali się na obowiązujące rekomendacje kliniczne. Ponadto, zwrócili uwagę na problemy dot. stosowania tych technologii. W przypadku interwencji refundowanych, wskazano niepożądany przyrost masy ciała, zwiększone ryzyko hipoglikemii, a także *relatywnie szybkie wygasanie efektywności terapeutycznej*, związane ze stosowaniem poch. sulfonylomocznika (efekt najłagodniejszy w przypadku gliklazynu); duże ryzyko hipoglikemii, przyrost masy ciała, większe ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i *negatywny wpływ w zakresie onkogenezy* towarzyszący insulinoterapii oraz ograniczoną skuteczność i działania niepożądane trudne do zaakceptowania przez pacjenta i jego środowisko występujące w trakcie leczenia akarbozą. Dr Dąbrowski podkreślił, że wystąpienie hipoglikemii jest szczególnie niebezpieczne u osób starszych, ze względu na zwiększanie ryzyka wystąpienia i progresji demencji. Prof. Zozulińska-Ziółkiewicz jako ograniczenie stosowania inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 podała brak refundacji wpływający na zmniejszenie dostępności tych terapii.

Eksperti potwierdzili możliwość opóźnienia rozpoczęcia insulinoterapii w wyniku leczenia skojarzonego metforminą lub poch. sulfonylomocznika i inhibitorem DPP-4. Prof. Zozulińska-Ziółkiewicz wskazała, że szacunkowy czas odroczenia terapii insuliną wynosi 3 – 5 lat. Dr Dąbrowski powołał się na wyniki badania TECOS, w którym wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka inicjacji insulinoterapii w przypadku pacjentów leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo.

Wśród potencjalnych problemów związanych z wnioskowaną interwencją prof. Zozulińska-Ziółkiewicz wskazała, że w niektórych przypadkach zastosowanie alogliptyny może spowodować niepotrzebne odroczenie intensyfikacji leczenia za pomocą insulinoterapii. Zbyt późne zastosowanie ocenianej technologii może nie przynieść poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy. Pani profesor zwróciła uwagę, że warunkiem skuteczności alogliptyny jest aktywność sekrecyjna komórek  $\beta$  wysp trzustki, a jej zastosowanie w przypadku głębokiego deficytu insuliny może doprowadzić do pogorszenia stanu metabolicznego pacjenta. W celu uniknięcia tych problemów, ekspert zaproponowała wyznaczenie wskazówek, na podstawie których odbywałyby się kwalifikacja do terapii w postaci np. wartości glikemii w samokontroli, wartości HbA1c.

Wśród grup pacjentów, którzy szczególnie mogą skorzystać z terapii alogliptyną eksperci wskazali osoby w wieku podeszłym (> 65 r.ż.). Ponadto prof. Zozulińska-Ziółkiewicz podała także chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, chorobami neurodegeneracyjnymi, pacjentów wykonujących zawód, który wymaga zminimalizowania lub wyeliminowania ryzyka hipoglikemii (kierowcy, osoby pracujące na wysokości) oraz osoby otyłe. Dr Dąbrowski jako szczególną grupę wskazał również osoby, u których po wprowadzeniu poch. sulfonylomocznika jako leku drugiego rzutu wystąpiły epizody hipoglikemii oraz pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do metforminy (alogliptyna w pierwszym rzucie). Dodatkowo pan doktor zwrócił uwagę, że z jego doświadczenia wynika, że pacjenci, u których zastosowano inhibitory DPP-4 jako leki drugiego rzutu uzyskują dłużej utrzymującą się kontrolę glikemii niż pacjenci, u których na tym etapie włączono poch. sulfonylomocznika. Jako grupę, która nie skorzysta ze stosowania wnioskowanej interwencji, eksperci zgodnie wskazują pacjentów, u których doszło do wyczerpania możliwości sekrecyjnych komórek  $\beta$ .

Dr Dąbrowski poruszył także kwestię zawężenia wnioskowanego wskazania względem wskazania rejestracyjnego leku Vipidia do osób z przeciwwskazaniami do terapii poch. sulfonylomocznikiem

lub metforminą. Jak wskazuje ekspert, alogliptyna zgodnie z wynikami badania EXAMINE nie powinna być stosowana w niewydolności serca, a niewydolność nerek wymaga redukcji dawki. Ciężka niewydolność serca i niewydolność nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stanowią również przeciwwskazanie do stosowania metforminy, a ciężka niewydolność nerek – przeciwwskazanie do leczenia poch. sulfonylomocznika.

Ponadto otrzymano opinię stowarzyszenia pacjentów, w której również podkreślono problemy związane ze stosowaniem insulinoterapii, tj. wzrost masy ciała i ryzyko hipoglikemii oraz ich znaczenie w przypadku osób otyłych. Ponadto, pani prezes Anna Śliwińska zwróciła uwagę na istotność indywidualizacji leczenia, której możliwości warunkuje dostęp do nowoczesnych terapii. *Możliwość utrzymania kontroli glikemii przy zastosowaniu leczenia doustnego bez konieczności wdrożenia insulinoterapii oraz bez ryzyka hipoglikemii* została wskazana jako aspekt choroby, odnośnie którego pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 87), obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich:
  - Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum,
  - Insulini injectio neutralis,
  - Insulinum aspartum,
  - Insulinum glulisinum,
  - Insulinum humanum,
  - Insulinum isophanum,
  - Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis,
  - Insulinum lisprum, injectio neutralis;
- 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny<sup>1</sup>
  - Insulinum detemirum,
  - Insulinum glargine;
- 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika:
  - Gliclazidum,
  - Glimepiridum,
  - Glipizidum;
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych we wskazaniu cukrzyca (poza glukagonem) przedstawia Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu cukrzyca.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu cukrzyca.**

Substancja	DDD*	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla DDD)
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza						
Acarbosum	300	1,02 - 2,20	1,07 - 2,31	1,43	30%	0,43 - 1,62

<sup>1</sup> Wskazanie: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)

Substancja	DDD*	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla DDD)
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika						
Gliclazidum	60	0,17 - 0,72	0,18 - 0,75	0,10 - 0,27	ryczałt	0,17 - 0,67
Glimepiridum	2	0,14 - 0,31	0,15 - 0,32	0,22 - 0,27		0,11 - 0,34
Glipizidum	10	0,36	0,37	0,27		0,40
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina						
Metforminum	2000	0,24 - 1,05	0,25 - 1,10	0,41 - 0,50	ryczałt	0,11 - 1,18
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich						
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	40	2,15 - 2,43	2,25 - 2,55	2,59 - 2,60	ryczałt	0,11 - 0,39
Insulini injectio neutralis		2,25 - 2,28	2,37 - 2,40	2,60		0,21 - 0,24
Insulinum aspartum		3,14	3,30			1,14
Insulinum glulisinum		2,88	3,03	2,59 - 2,60		0,87 - 0,96
Insulinum humanum		2,15 - 2,21	2,25 - 2,32			0,11 - 0,16
Insulinum isophanum		2,28 - 2,29	2,40	2,60		0,24 - 0,25
Insulinum lisprum, injectio neutralis		3,08	3,23			2,60
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis						
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny						
Insulinum detemirum	40	5,43	5,70	4,77	30%	2,81
Insulinum glargine		4,28 - 8,51	4,49 - 8,98	4,71 - 9,54		1,41 - 2-86

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy;

\*DDD dla leków doustnych podano w mg, natomiast dla insuliny w jednostkach międzynarodowych

Źródło: Obwieszczenie MZ z 28 sierpnia 2017 r.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator główny dla produktu leczniczego Vipidia (alogliptyna) w ocenianym wskazaniu wskazał insulinę NPH stosowaną w skojarzeniu z metforminą lub poch. sulfonilomocznika. Ponadto, za komparatory dodatkowe w analizie uznano pozostałe leki z grupy inhibitorów DPP-4 stosowane w skojarzeniu z metforminą lub poch. sulfonilomocznika: sitagliptynę, wildagliptynę, saksagliptynę i linagliptynę.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Insulina NPH w skojarzeniu z metforminą/poch. sulfonilomocznika</b>	Technologia refundowana we wskazaniu obejmującym wnioskowane, zgodna z polskimi i zagranicznymi wytycznymi, stosowana w praktyce klinicznej. Insuliny są wskazywane jako najtańsze i najskuteczniejsze technologie we wnioskowanym wskazaniu.	Analitycy Agencji uznają wybór komparatora głównego za prawidłowy. Należy jednak wskazać, że wg wnioskodawcy celem zastosowania alogliptyny jest odsunięcie w czasie insulinoterapii, a charakterystyka populacji docelowej obejmuje pacjentów ze wskazaniem do rozpoczęcia leczenia insuliną. Natomiast wg zapisów ChPL, alogliptyna nie zastępuje insulinoterapii w przypadku konieczności jej stosowania.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Inhibitory DPP-4 w skojarzeniu z metforminą/poch. sulfonylomocznika</b>	Wymienione leki są zarejestrowane w Polsce w podobnych wskazaniach jak alogliptyna i są rekomendowane przez polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne. Leki te uzyskały pozytywną opinię AOTMiT w zakresie objęcia ich refundacją, należą do tej samej grupy, co alogliptyna i mają taką samą drogę podania.	Wskazane przez wnioskodawcę leki z grupy inhibitorów DPP-4 są zarejestrowane w Polsce we wskazaniach obejmujących wnioskowane. Jednak z uwagi na fakt, że nie podlegają refundacji, porównanie ocenianej interwencji z tymi lekami ma charakter dodatkowy i nie jest rozpatrywane w niniejszym opracowaniu.

#### Komentarz Agencji:

Na podstawie AWA Victoza OT.4350.12.2017 oraz AWA Trulicity OT.4350.11.2017, można zaobserwować praktykę, w której za komparator w III linii leczenia przyjmuje się insuliny z grupy insulin bazowych, która obejmuje insulinę NPH, insulinę detemir, insulinę glargine oraz insulinę degludec. Jednak insulina degludec nie jest obecnie refundowana w Polsce, natomiast insuliny detemir i glargine objęte są refundacją w przypadku niepowodzenia terapią insuliną NPH. Dlatego analitycy Agencji nie uważają, aby pominięcie tych produktów było podejściem nieprawidłowym.

W warunkach polskich refundacji podlega również doustny lek przeciwcukrzycowy z grupy inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy – akarboza. Jak podaje wnioskodawca, lek ten jest bardzo rzadko stosowany praktyce klinicznej. Ponadto, wg wytycznych PTD 2017, akarbozę można zastosować w skojarzeniu z dwoma innymi lekami przeciwcukrzycowymi na ostatnim etapie przed rozpoczęciem insulinoterapii. Ze względu na fakt, że zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, oceniana interwencja będzie stosowana u osób, które mają przeciwwskazania do terapii skojarzonej metforminą i poch. sulfonylomocznika, obecnie w Polsce nie są dostępne refundowane terapie, z którymi można by zastosować akarbozę w schemacie trójlekowym. W związku z tym, analitycy Agencji akceptują pominięcie akarbozy jako komparatora w niniejszej analizie.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie porównawczej oceny efektywności klinicznej alogliptyny stosowanej u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane. Jako komparator główny posłużyła insulina izofanowa (NPH), natomiast za komparatory dodatkowe obrano inhibitory DPP-4 (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna oraz wildagliptyna).

Pierwotnie zaplanowany przegląd systematyczny wnioskodawcy skierowany był na odnalezienie badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z obranym komparatorem podstawowym (NPH + metformina/poch. sulfonilomocznika) i komparatorami dodatkowymi (rozdział 1.3. AKL, Tabela 1). Ze względu na fakt, że nie odnaleziono takich dowodów, wnioskodawca podjął decyzję o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego, w związku z czym zmodyfikował kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu. W tabeli poniżej przedstawiono ostatecznie wykorzystane kryteria.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (jeżeli nie zaznaczono inaczej kryteria dotyczą zarówno przeglądu badań randomizowanych i skuteczności praktycznej)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci &gt;18 roku życia z cukrzycą typu 2;</li> <li>• Pacjenci, u których produkty lecznicze obniżające stężenie glukozy stosowane w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii (czyli po niepowodzeniu stosowania OAD);</li> <li>• Pacjenci ze wskazaniem do insulinoterapii, celem jej odsunięcia w czasie;</li> <li>• Wielkość populacji w badaniu: ≥80 osób;</li> <li>• Populacja A – chorzy, u których stosowanie metforminy w monoterapii nie zapewniło dostatecznej kontroli glikemii a metformina jest nadal stosowana w połączeniu z ocenianą interwencją lub jednym z wybranych komparatorów, oraz u których jednoczesne stosowanie poch. sulfonilomocznika jest przeciwwskazane;</li> <li>• Populacja B – chorzy, u których stosowanie poch. sulfonilomocznika w monoterapii nie zapewniło dostatecznej kontroli glikemii a poch. sulfonilomocznika jest nadal stosowana w połączeniu z ocenianą interwencją lub jednym z wybranych komparatorów, oraz u których jednoczesne stosowanie metforminy jest przeciwwskazane.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby &lt;18 roku życia);</li> <li>• Inny typ cukrzycy (np. cukrzyca typu 1);</li> <li>• Terapia I linii lub terapia, gdzie stosuje się już insulinę z OAD;</li> <li>• Populacja Azjatów (badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej);</li> <li>• Brak wskazania do insulinoterapii.</li> </ul>	W rzeczywistości wnioskodawca włączył do przeglądu badania dot. populacji szerszej niż określona kryteriami włączenia/wykluczenia.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alogliptyna + metformina</li> <li>• Alogliptyna + poch. sulfonilomocznika</li> <li>• Insulina NPH + metformina</li> <li>• Insulina NPH+ poch. sulfonilomocznika</li> <li>• Sitagliptyna + metformina</li> </ul>	Dawkowanie inne niż zdefiniowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych.	-



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sitagliptyna + poch. sulfonilomocznika</li> <li>Wildagliptyna + metformina</li> <li>Wildagliptyna + poch. sulfonilomocznika</li> <li>Saksagliptyna + metformina</li> <li>Saksagliptyna + poch. sulfonilomocznika</li> <li>Linagliptyna + metformina</li> <li>Linagliptyna + poch. sulfonilomocznika</li> </ul>		
<b>Komparatory</b>	Badania, w których zastosowano odpowiednie interwencje w grupie komparatora, pozwalające na włączenie ich do metaanalizy sieciowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym;</li> <li>Substancje inne niż wymienione.</li> </ul>	-
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kontrola glikemiczna mierzona HbA1c (hemoglobina glikowana) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych;</li> <li>Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c <math>\leq 7\%^*</math>;</li> <li>Kontrola glikemiczna mierzona FPG (zmiana poziomu glukozy na czczo) – średnia zmiana względem wartości wyjściowych;</li> <li>BMI;</li> <li>Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, HDL, LDL.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglikemie;</li> <li>Ciężkie hipoglikemie;</li> <li>Hipoglikemie inne niż ciężkie;</li> <li>Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>Zgony (śmiertelność);</li> <li>Zdarzenia niepożądane ogółem.</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Kryteria włączenia w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności obejmują jedynie surogatowe punkty końcowe. Nie uwzględniono istotnego klinicznie punktu końcowego – jakości życia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotne badania z randomizacją (RCT);</li> <li>Okres obserwacji: <math>\geq 24</math> tygodni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania wtórne;</li> <li>Badania bez randomizacji;</li> <li>Badania przedkliniczne.</li> </ul>	Zastosowane kryteria nie pozwalają na włączenie do przeglądu badań oceniających skuteczność praktyczną.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane;</li> <li>Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim;</li> <li>Badania, w których zastosowano odpowiednie interwencje w grupie komparatora, pozwalające na włączenie ich do metaanalizy sieciowej</li> </ul>	Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.) – dopuszczano możliwość korzystania z abstraktów lub posterów, do których istniały publikacje pełnotekstowe w celu uzupełnienia danych niedostępnych w publikacjach, publikacje typu list, komentarz.	-

OAD – (ang. *oral antydiabetic agents*) doustne leki przeciwcukrzycowe

\*prawdopodobnie wnioskodawca miał na myśli redukcję poziomu HbA1c do wartości  $\leq 7\%$ , która wg wytycznych PTD 2017 stanowi cel wyrównania glikemii u chorych na cukrzycę

### Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że kryteria włączenia odnośnie punktów końcowych dotyczących skuteczności nie obejmują punktów istotnych klinicznie, tj. przeżycie, jakość życia, punkty końcowe związane z przebiegiem choroby, a jedynie, jak wskazuje wnioskodawca, punkty surogatowe – zmianę parametrów biochemicznych i BMI. Wskazane przez wnioskodawcę punkty są natomiast zgodne z parametrami, dla których określono wartości docelowe w leczeniu cukrzycy w wytycznych PTD 2017, a ocena stężenia HbA1c jest wskazywana przez inne rekomendacje jako narzędzie kontroli wyrównania glikemii. Wnioskodawca podkreśla także związek wzrostu wartości HbA1c z ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz ryzykiem wystąpienia zgonu.

Wnioskodawca w streszczeniu AKL podaje informację, że nie odnalazł badań obserwacyjnych, które mogłyby posłużyć do oceny efektywności praktycznej wnioskowanej interwencji. Należy wskazać, że zastosowane w przeglądzie kryteria włączenia nie pozwalały na odnalezienie tego typu badań.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Pierwotnie przedłożona AKL wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny przeprowadzony 21.07.2016 r. Ze względu na fakt, że wniosek refundacyjny został złożony 29.12.2016 r., Prezes Agencji w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wezwał wnioskodawcę do aktualizacji wyszukiwania. W odpowiedzi wnioskodawca wykonał aktualizację wyszukiwania do grudnia 2016 r.

W celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline przez PubMed, Cochrane Library, EMBASE. Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego w powyższych bazach przez analityków Agencji 7.08.2017 r. nie odnaleziono badań niezidentyfikowanych przez wnioskodawcę.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z wybranymi komparatorami w przedmiotowym wskazaniu. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej z użyciem techniki Mixed Treatment Comparison (MTC).

Wnioskodawca zdecydował o włączeniu 31 randomizowanych badań klinicznych, z czego 4 dotyczyły alogliptyny (ALO):

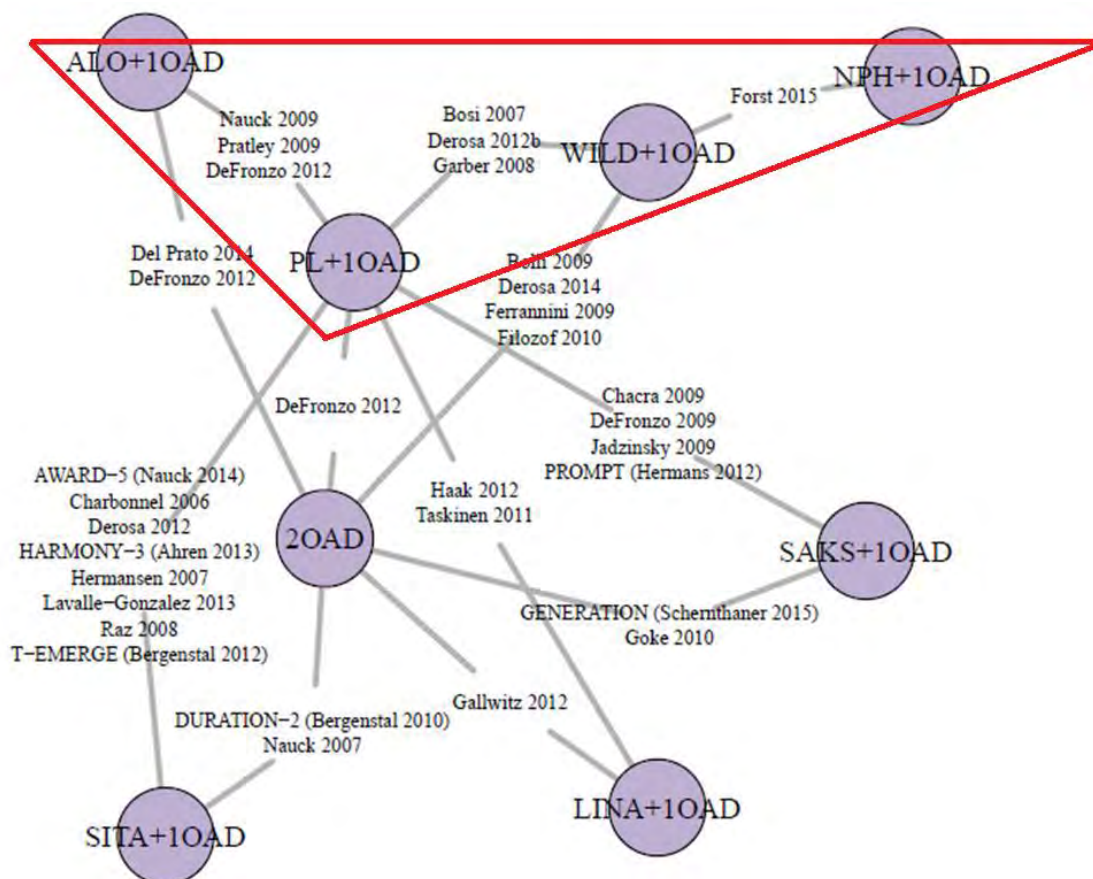
- DeFronzo 2012: porównanie m.in. ALO + metformina (MET) z MET + placebo (PLC) w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, niekontrolowanych odpowiednio za pomocą monoterapii metforminą;
- Del Prato 2014: porównanie ALO + MET vs SU (poch. sulfonilomocznika) + MET w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, niekontrolowanych odpowiednio przy pomocy metforminy;
- Nauck 2009: porównanie ALO + MET vs PLC + MET w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, niekontrolowanych odpowiednio za pomocą monoterapii metforminą;
- Pratley 2009: porównanie ALO + SU vs PLC +SU w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, niekontrolowanych odpowiednio za pomocą monoterapii poch. sulfonilomocznika.

Pozostałe badania: Gallwitz 2012, Haak 2012, Taskinen, 2011, Chacra 2009, DeFronzo 2009, Jadzinsky 2009, GENERATION – Scherthaner 2015, Göke 2010, PROMPT – Hermans 2012, AWARD-5 – Nauck 2014, Charbonnel 2006, Derosa 2012a, DURATION-2 – Bergenstal 2010, HARMONY-3 – Ahren 2014, Hermansen 2007, Lavallo-Gonzalez 2013, Nauck 2007, Raz 2008, T-EMERGE – Bergenstal 2012, Bolli 2009, Bosi 2007, Derosa 2012b, Derosa 2014, Ferrannini 2009, Filozof 2010, Garber 2008 porównywały komparatory dodatkowe z terapią dwoma lekami z grupy doustnych leków przeciwcukrzycowych lub terapią jednym lekiem z tej grupy i placebo. Badanie Forst 2015 porównywało komparatory dodatkowe między sobą.

Większość badań i wyników przedstawionych w AKL dotyczy porównania wnioskowanej interwencji z dodatkowymi, nier refundowanymi w warunkach polskich komparatorami. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki porównania z komparatorem głównym: ALO vs NPH. Ze względu na fakt, że porównanie to przeprowadzono w ramach metaanalizy sieciowej, poprzez dwa komparatory (wildagliptynę i placebo), dokonano opisu i weryfikacji oceny wiarygodności wszystkich badań, których wyniki wpłynęły bezpośrednio na ostateczne rezultaty porównania. Poniżej zaprezentowano schemat potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami, na którym oparto przeprowadzoną metaanalizę MTC. Czerwonym trójkątem zaznaczono przejścia, które służą do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ALO względem NPH.



Rysunek 2. Diagram potencjalnych przejść pomiędzy interwencjami (dla okresu 24-52 tyg.) – MTC



Nie odnaleziono badań służących do oceny skuteczności praktycznej wnioskowanego leku.

Wnioskodawca w AKL oraz uzupełnieniu przedstawił również w sposób skrótowy wyniki sześciu odnalezionych przeglądów systematycznych: Cheng 2016, Rehman 2016, Wang 2016, Esposito 2015, Esposito 2014 oraz Craddy 2014, w których oceniano efektywność kliniczną ALO w połączeniu z metforminą lub poch. sulfonylomocznika. Ze względu na fakt, że najnowsze włączone do przeglądu badania pochodzą z lat 2014 – 2016, wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu opracowań wtórnych pochodzących jedynie z tego okresu.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>DeFronzo 2012</b> (clinicaltrials.gov – NCT00328627) <u>Źródło finansowania:</u> Takeda	Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie pozorowane, w schemacie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem poziom HbA1c (<9,0% vs ≥9,0%) oraz regionu geograficznego. Typ hipotezy: nie zdefiniowano <u>Interwencja:</u> * Grupa 1: ALO 25 mg + MET ≥1500 mg Grupa 2: PLC + MET ≥1500 mg Grupa 3: pioglitazon 30 mg + MET ≥1500 mg <u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie cukrzycy typu 2 niewłaściwie kontrolowanej przy zastosowaniu MET w monoterapii (terapia stabilną dawką MET ≥1500 mg/dzień przez ≥2 miesiące);</li> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku 18 – 80 lat;</li> <li>• BMI 23-45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Stężenie C-peptydu na czczo ≥ 0,26 mmol/l;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym stosujące zatwierdzone metody antykoncepcyjne;</li> <li>• Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe nie większe niż 160/100 mmHg;</li> </ul>	<u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej do 26 tyg. lub momentu ostatniej oceny.</li> </ul> Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG względem wartości wyjściowej;</li> <li>• zmiana HbA1c;</li> <li>• częstość występowania terapii ratunkowej z powodu hiperglikemii;</li> <li>• występowanie w 26 tyg. HbA1c ≤ 7,0%;</li> <li>• zmiana względem wartości wyjściowych dla współczynnika proinsulina/insulina na czczo, HOMA-β, HOMA-IR oraz masy</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie hemoglobiny <math>\geq 12</math> g/dl u mężczyzn i 10 g/dl u kobiet;</li> <li>• Poziom ALAT <math>\leq 2,5</math> x górna granica normy;</li> <li>• TSH nie większe niż górna granica normy;</li> <li>• Poziom kreatyniny w surowicy <math>&lt;133</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (dla mężczyzn) lub <math>&lt;124</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (dla kobiet);</li> <li>• Gotowość oraz zdolność do samokontroli glukozy we krwi;</li> <li>• Świadoma zgoda na udział w badaniu;</li> <li>• Po okresie run-in HbA1c od 7,5 do 10% oraz FPG nie większe niż 16,7 mmol/l.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie glikokortykosteroidów lub preparatów odchudzających w ciągu 3 mies. przed randomizacją;</li> <li>• Stosunek albumin do kreatyniny w moczu <math>\geq 113</math> mg/mol (<math>\geq 1000</math> mg/g);</li> <li>• Laserowa terapia retinopatii cukrzycowej w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie gastroparezy cukrzycowej;</li> <li>• Niewydolność serca (III/IV klasy wg NYHA), operacja serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 mies.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji</u></p> <p>Populacja mITT – pacjenci, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku i dla których dostępne były wyniki oceny wyjściowej oraz <math>\geq 1</math> oceny poza oceną wyjściową.</p> <p>ALO + MET: 123            PLC + MET: 126            pioglitazon + MET: 123</p>	<p>ciała.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• epizody hipoglikemii;</li> <li>• wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>• EKG;</li> <li>• ocena czynności życiowych.</li> </ul>
<p><b>Nauck 2009</b>            (clinicaltrials.gov – NCT00286442, FR Nauck 2009)  <u>Źródło finansowania:</u>            Takeda</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem poziomu HbA1c (<math>&lt;8,0\%</math> vs <math>\geq 8,0\%</math>) oraz regionu geograficznego.</p> <p><u>Interwencja:**</u>            Grupa 1: ALO 25 mg + MET <math>\geq 1500</math> mg            Grupa 2: PLC + MET <math>\geq 1500</math> mg</p> <p><u>Okres obserwacji:</u>            dla oceny poziomu HbA1c, insuliny, proinsuliny, peptydu C: 26 tyg.            dla oceny FPG, czynności życiowych, leczenia towarzyszącego, zdarzeń niepożądanych: 28 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety i mężczyźni w wieku 18 – 80 lat;</li> <li>• Występowanie cukrzycy typu 2;</li> <li>• Niedostateczna kontrola glikemii (HbA1c: 7,0% – 10%);</li> <li>• Terapia stabilną dawką MET w monoterapii (<math>\geq 1500</math> mg/dzień w ciągu ostatnich 8 tyg.) przez <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>• BMI 23-45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Stężenie C-peptydu <math>\geq 0,26</math> mmol/l i kreatyniny <math>&lt; 1,5</math> mg/dl (mężczyźni) <math>&lt; 1,4</math> mg/dl (kobiety);</li> <li>• W okresie run-in: HbA1c 7,0%-10%, FPG <math>&lt; 275</math> mg/dl (<math>&lt; 15,3</math> mmol/l) oraz <math>\geq 75\%</math> zgodność z schematem placebo.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej do 26 tyg.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej do pośrednich punktów czasowych;</li> <li>• zmiana FPG względem wartości wyjściowej;</li> <li>• częstość występowania hiperglikemii (FPG <math>\geq 200</math> mg/dl) i stosowania terapii ratunkowej;</li> <li>• zmiana poziomu C-peptydu na czczo względem początku badania;</li> <li>• zmiana poziomu proinsuliny względem początku badania;</li> <li>• zmiana poziomu insuliny</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie innych niż MET leków przeciwcukrzycowych w ciągu ostatnich 3 mies. przed skringiem;</li> <li>Stosunek a bumin do kreatyniny w moczu <math>\geq 113</math> mg/mol (<math>\geq 1000</math> mg/g);</li> <li>Zdiagnozowany w przeszłości rak inny niż rak komórek nabłonka płaskiego lub rak podstawnkomórkowy skóry, które nie były w pełnej remisji przez okres co najmniej 5 lat;</li> <li>Laserowa terapia retinopatii cukrzycowej w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>Wcześniejsze leczenie gastroparezy cukrzycowej;</li> <li>Niewydolność serca (III/IV klasy);</li> <li>Angioplastyka wieńcowa, wieńcowa implantacja stentu, wieńcowa operacja pomostowania lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 mies.;</li> <li>Stosowanie glikokortykosteroidów lub preparatów odchudzających w ciągu 3 mies. przed randomizacją.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> ALO + MET: 210 PLC + MET: 104</p>	<p>względem początku badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wartości współczynnik ka proinsulina/insulina względem początku badania;</li> <li>odpowiedź na leczenie (HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> lub <math>\leq 7,0\%</math>);</li> <li>częstość występowania spadku HbA1c względem wartości wyjściowej <math>\geq 0,5\%</math> lub <math>\geq 1,0\%</math> w 26 tyg.;</li> <li>zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>epizody hipoglikemii;</li> <li>wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>EKG;</li> <li>wyniki badań fizycznych;</li> <li>ocena czynności życiowych;</li> <li>temperatura w jamie ustnej.</li> </ul>
<p><b>Pratley 2009</b> (clinicaltrials.gov – NCT00286468, FR Pratley 2009) <u>Źródło finansowania:</u> Takeda Global Research &amp; Development Center, Inc.</p>	<p>Badanie wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją względem poziom HbA1c (<math>&lt; 8,0\%</math> vs <math>\geq 8,0\%</math>) oraz regionu geograficznego.</p> <p><u>Interwencja:</u>** Grupa 1: ALO 25 mg + gliburyd <math>\geq 10</math> mg*** Grupa 2: PLC + gliburyd <math>\geq 10</math> mg*** <u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niewłaściwie kontrolowana cukrzyca typu 2;</li> <li>Wcześniejsza terapia poch. sulfonilomocznika przez 3 mies. przed badaniem przesiewowym;</li> <li>Wiek 18 – 80 lat;</li> <li>Poziom HbA1C 7 – 10%.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych innych niż poch. sulfonilomocznika w okresie 3 mies. przed skringiem;</li> <li>BMI <math>&lt; 23</math> lub <math>&gt; 45</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>Stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt; 2,0</math> mg/dl;</li> <li>Stosunek albuminy/kreatyniny w moczu <math>&gt; 1000</math> mg/mg;</li> <li>Laserowe leczenie proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>Występowanie w historii leczenia cukrzycy gastroparezy;</li> <li>Niewydolność serca;</li> <li>Angioplastyka wieńcowa, umieszczenie stentu aortalno-wieńcowego, zawał serca w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>Przyjmowanie alogliptyny w ciągu ostatnich 30 dni lub wcześniejsze uczestniczenie w badaniach z alogliptyną;</li> <li>Stosowanie leków</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia HbA1c do 26 tygodnia względem wartości wyjściowej.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu FPG względem wartości wyjściowych;</li> <li>zmiana poziomu proinsuliny względem wartości wyjściowych;</li> <li>zmiana poziomu insuliny względem wartości wyjściowych;</li> <li>zmiana wartości współczynnik ka proinsulina/insulina względem wartości wyjściowych;</li> <li>zmiana poziomu C-peptydu względem wartości wyjściowych;</li> <li>zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych;</li> <li>występowanie hiperglikemii.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>wyniki badań fizykalnych i czynności życiowych;</li> <li>EKG;</li> <li>częstość występowania hipoglikemii.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>odchudzających, bosentanu, ustnych lub dożylnych glikokortykosteroidów na 3 mies. przed randomizacją oraz w trakcie badania.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> Ocena skuteczności: Populacja mITT – pacjenci, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku i dla których dostępne były wyniki oceny wyjściowej oraz <math>\geq 1</math> oceny poza oceną wyjściową. ALO + gliburyd: 198 PLC + gl buryd: 99 Ocena bezpieczeństwa: Populacja mITT – pacjenci, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku. ALO + gliburyd: 198 PLC + gl buryd: 99</p>	
<p><b>Bosi 2007</b> (clinicaltrials.gov NCT00099892, <a href="https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaydf.nov?trialresultid=2283">https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaydf.nov?trialresultid=2283</a>) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Typ hipotezy: nie zdefiniowano <u>Interwencja:**</u> Grupa 1: wildagliptyna (WILD) 100 mg + MET <math>\geq 1500</math> mg/dzień Grupa 2: PLC + MET <math>\geq 1500</math> mg/dzień <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie cukrzycy typu 2;</li> <li>• Monoterapia MET w ciągu ostatnich 3 mies. oraz przyjmowanie stabilnej dawki MET (<math>\geq 1500</math> mg/dzień) minimum 4 tyg. przed pierwszą wizytą;</li> <li>• Wiek: 18 – 78 lat;</li> <li>• HbA1c: 7,5 – 11%;</li> <li>• BMI 22 – 45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• FPG &lt;15 mmol/l;</li> <li>• Mężczyźni i kobiety nieplodne lub w wieku rozrodczym, przyjmujące odpowiednie środki antykoncepcyjne.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1 lub inne wtórne postaci;</li> <li>• Występowanie poważnych powikłań cukrzycowych w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>• Zastoinowa niewydolność serca wymagająca farmakologicznego leczenia, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub wieńcowo-aortalno w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>• Choroby wątroby (np. marskość i przewlekłe zapalenie wątroby);</li> <li>• Choroby nerek lub dysfunkcje nerek sugerujące podwyższony poziom kreatyniny <math>\geq 132</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> dla mężczyzn i <math>\geq 123</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> dla kobiet.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> Populacja mITT – pacjenci, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku i dla których dostępne były wyniki oceny wyjściowej oraz <math>\geq 1</math> oceny poza oceną wyjściową. WILD + MET: 143 PLC + MET: 130</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy: • zmiana stężenia HbA1c. Pozostałe: • zmiana poziomu FPG; • zmiana stężenia lipidów w osoczu; • zmiana masy ciała.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epizody hipoglikemii łagodnej i ciężkiej;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Derosa 2012b</b> (Derosa 2012b', Derosa 2013) <u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione. Typ hipotezy: nie zdefiniowano <u>Interwencja:</u> Grupa 1: WILD 50 mg 2x dziennie + MET 2500±500 mg/dzień Grupa 2: PLC + MET 2500±500 mg/dzień <u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie cukrzycy typu 2;</li> <li>• Wiek: &gt; 18 lat;</li> <li>• Brak wcześniejszego leczenia;</li> <li>• Nieodpowiednia kontrola glikemii, wyrażona jako HbA1c 63,9 mmol/mol – 96,7 mmol/mol;</li> <li>• Nadwaga (BMI <math>\geq 25</math> i &lt; 30 kg /m<sup>2</sup>).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwasica ketonowa lub niestabilna, szybko postępująca retinopatia cukrzycowa;</li> <li>• Nefropatia, neuropatia lub zaburzenia czynności wątroby (zdefiniowane jako aminotransferazy w osoczu i/lub poziom gammaglutamylotransferazy wyższy niż górna granica normy dla danego wieku i płci);</li> <li>• Zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wyższe niż górna granica normy dla wieku i płci);</li> <li>• Ciężka niedokrwistość;</li> <li>• Poważna choroba układu krążenia lub naczyń mózgowych występująca w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>• Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią oraz w wieku rozrodczym i nie biorące odpowiednich środków antykoncepcyjnych.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> Populacja mITT – pacjenci, u których wykonano <math>\geq 1</math> ocenę po randomizacji. WILD + MET: 84 PLC + MET: 83</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana masy ciała (BMI);</li> <li>• zmiana stężenia HbA1c;</li> <li>• zmiana poziomu FPG;</li> <li>• zmiana PPG;</li> <li>• zmiana poziomu insuliny w osoczu;</li> <li>• zmiana poziomu proinsuliny w osoczu;</li> <li>• zmiana poziomu proinsuliny na czczo w osoczu;</li> <li>• stosunek stężenia proinsuliny na czczo w osoczu do proinsuliny w osoczu;</li> <li>• stężenie glukagonu;</li> <li>• stężenie C-peptydu.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• epizody hipoglikemii.</li> </ul>
<p><b>Garber 2008</b> (clinicaltrials.gov – NCT00099944) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Typ hipotezy: <i>superiority</i> <u>Interwencja:**</u> Grupa 1: WILD 50 mg/dzień + glimepiryd 4 mg Grupa 2: PLC + glimepiryd 4 mg/dzień <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie cukrzycy typu 2;</li> <li>• Pacjenci z wyjściowym HbA1C 7,5 – 11% i nieodpowiednio kontrolowani monoterapią za pomocą poch. sulfonilomocznika;</li> <li>• Terapia poch. sulfonilomocznika <math>\geq 3</math> miesięcy, a utrzymaną stabilną dawką <math>\geq 4</math> tygodni;</li> <li>• Mężczyźni i kobiety (w wieku rozrodczym przyjmujące zatwierdzone środki antykoncepcyjne);</li> <li>• Wiek 18 – 80 lat;</li> <li>• BMI 22 – 45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Stężenie FPG &lt; 15 mmol/l.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1 lub wtórne postaci cukrzycy;</li> <li>• Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia HbA1c.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena FPG;</li> <li>• ocena stężenia lipidów w osoczu;</li> <li>• ocena masy ciała;</li> <li>• ocena parametrów z testu posiłkowego.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> <li>• epizody hipoglikemii.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>w ciągu ostatnich 6 mies.;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>• Choroby wątroby, takie jak marskość lub przewlekłe zapalenie wątroby</li> <li>• Stosowanie któregokolwiek z doustnych leków przeciwcukrzycowych, innych niż poch. sulfonilomocznika, w ciągu ostatnich 2 mies.;</li> <li>• Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: AST lub ALT &gt; 3x większa niż górna granica normy, stężenie bilirubiny bezpośredniej &gt; 1,3x przekraczające górną granicę normy, stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 220 mmol/l, triglicerydów &gt; 7,9 mmol/l.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> Populacja mITT – pacjenci z poziomem HbA1c w momencie skryningu <math>\geq 7,4\%</math>, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku i dla których dostępne były wyniki oceny wyjściowej oraz <math>\geq 1</math> oceny poza oceną wyjściową. WILD + glimepiryd: 132 PLC + glimepiryd: 144</p>	
<p><b>Forst 2015</b> (clinicaltrials.gov – NCT01649466) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie wielośrodkowe, randomizowane, open-label, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Typ hipotezy: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> Grupa 1: WILD 50 mg/dzień + glimepiryd 4 mg/dzień lub maks. tolerowana dawka Grupa 2: NPH przed snem + glimepiryd 4 mg/dzień lub maks. tolerowana dawka <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występowanie cukrzycy typu 2;</li> <li>• Wiek 18 – 85 lat;</li> <li>• BMI 21 – 45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania metforminy;</li> <li>• HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> i <math>\leq 8,5\%</math>;</li> <li>• Niekontrolowana glikemia pomimo stosowania pochodnej sulfonilomocznika (glimepiryd) w monoterapii.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci przyjmujący jakikolwiek inny lek przeciw cukrzycy (doustne lub wstrzyknięcia) inny niż poch. sulfonilomocznika w ciągu ostatnich 12 tyg.;</li> <li>• Ostre powikłania metaboliczne ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>• Istotne klinicznie choroby (np. poważne schorzenia serca lub choroby wątroby);</li> <li>• Pacjenci przyjmujący poch. sulfonilomocznika przez okres dłuższy niż 5 lat;</li> <li>• Nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub leków o podobnej budowie chemicznej;</li> <li>• Brak efektu terapeutycznego w kontroli glikemii po 12 tyg. leczenia.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> Populacja mITT – pacjenci, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku. WILD + glimepiryd: 82 NPH + glimepiryd: 79</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów osiągających HbA1c &lt;7,0% bez żadnych potwierdzonych przypadków hipoglikemii (zdefiniowane jako stężenie glukozy &lt;3,9 mmol/L) lub przyrostu wagi <math>\geq 3\%</math> pod koniec badania.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów osiągających HbA1c &lt;7,0% bez żadnych potwierdzonych przypadków hipoglikemii;</li> <li>• zmiana stężenia HbA1c od początku do 24 tyg. badania;</li> <li>• ocena zadowolenia z leczenia (kwestionariusz TSQM-9).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epizody hipoglikemii;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

ALAT, ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; FPG – (ang. *fasting plasma glucose*) poziom glukozy w osoczu na czczo; FR – ang. *Final Report*; HOMA- $\beta$  – (ang. *homeostasis model assessment  $\beta$ -cell function index*) wskaźnik oceny modelu homeostazy dotyczący funkcji komórek  $\beta$ ; HOMA-IR – (ang. *homeostasis model assessment insulin resistance index*) wskaźnik oceny modelu homeostazy dotyczący oporności na insulinę; NYHA – New York Heart Association; TSH – hormon tyreotropowy

\*Badanie miało 12 ramion. W powyższej tabeli zaprezentowano jedynie te, które zostały wykorzystane w MTC.

\*\*Badanie miało 3 ramiona. W modelu MTC wykorzystano wyniki dla dwóch ramion.

\*\*\*W przypadku pacjentów wykazujących nietolerancję na dawkę 10 mg/doba, stosowano dawkę  $\geq 5$  mg/dzień.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej w skali Jadada oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w Załączniku 9.4 do AKL oraz Załączniku 2 do uzupełnienia. Ze względu na fakt, że wnioskodawca przedstawił jedynie sumaryczną ocenę w skali Jadada, analitycy Agencji nie mogą odnieść się do zaistniałych różnic w ocenie.

Ocenę badań metodą Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	DeFronzo 2012	Nauck 2009	Pratley 2009	Bosi 2007	Derosa 2012b	Garber 2008	Forst 2015
Metoda randomizacji	nieznane*	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	nieznane*
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	niskie*	niskie*	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane*	niskie	niskie	nieznane*	niskie	nieznane*	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	niskie	niskie	nieznane	nieznane*	nieznane*	wysokie*
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	nieznane*	nieznane*	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane*	niskie	niskie
Ogólna ocena	nieznane*	niskie	niskie	nieznane	nieznane*	nieznane*	nieznane

\*ocena różna względem oceny wnioskodawcy

Analitycy Agencji nie zgodzili się z oceną wnioskodawcy w następujących kwestiach:

- ryzyko błędu związane z metodą randomizacji w badaniu DeFronzo 2012, a także ryzyko błędu dotyczące zaślepienia badaczy w badaniach DeFronzo 2012 i Bosi 2007 zostały uznane za nieznane, nie zaś niskie jak wskazał wnioskodawca, czego przyczyną jest brak opisu metody randomizacji oraz sposobu zaślepienia w materiałach źródłowych wskazanych w AKL. Niewskazanie powyższych elementów generuje niepewności co do jakości badań, dlatego ogólne ryzyko błędu uznano również za nieznane. Wątpliwości analityków, co do wymienionych elementów, znalazły również swoje odzwierciedlenie w ocenie jakości badania DeFronzo 2012 w skali Jadada. Badanie oceniono na 3/5 pkt (5/5 wg wnioskodawcy);
- zgodnie z danymi zawartymi w raportach z badań dostarczonych przez wnioskodawcę, ryzyko błędu związanego z ukryciem kodu randomizacji w badaniach Nauck 2009 oraz Pratley 2009 można uznać za niskie, nie zaś nieznane, jak wskazano w AKL. Natomiast analitycy Agencji na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) zidentyfikowali punkty końcowe, których wyniki zostały pominięte w publikacjach Nauck 2009 i Pratley 2009, stąd uznali ryzyko błędu związane z selektywnym raportowaniem dla tych badań za nieznane (ocena wnioskodawcy – niskie). W przypadku oceny jakości badań wg skali Jadada, badanie Nauck 2009 wg analityków powinno otrzymać 5/5 pkt (ocena wnioskodawcy – 4/5);
- wnioskodawca ocenił ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów w badaniu Derosa 2012b jako niskie, jednak ze względu na fakt, że wskazane źródła nie zawierają informacji o zaślepieniu osób dokonujących oceny wyników, analitycy Agencji uznają to ryzyko za nieznane. Ponadto, ryzyko błędu wynikające z innych czynników w badaniu Derosa 2012b również zostało ocenione przez nich jako nieznane, z uwagi na wycofanie jednej z publikacji, na którą powołano się w AKL. Przyczyną było powtórzenie wyników opublikowanych już we wcześniejszych artykułach. Natomiast w przypadku badania Garber 2008, analitycy Agencji nie odnaleźli informacji o metodzie zaślepienia pacjentów i badaczy. W związku z powyższym,

ogólne oceny ryzyka badań Derosa 2012b i Garber 2008 zostały uznane za nieznane. Ponadto analitycy nie zgadzają się z oceną badania Garber 2008 w skali Jadada na 5/5 pkt. Ze względu na wskazane ograniczenia metodologiczne skłaniają się w stronę oceny 4/5 pkt;

- ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz przeprowadzenie oceny satysfakcji z leczenie bez zaślepienia, analitycy Agencji zdecydowali o odmiennej ocenie ryzyka błędu związanego z metodą randomizacji (nieznane) oraz zaślepienia oceny efektów (wysokie) w badaniu Forst 2015. W skali Jadada, analitycy ocenili natomiast badanie na 2/5 pkt (ocena wnioskodawcy – 4/5 pkt).

Ocenę jakości odnalezionych przeglądów systematycznych przeprowadzono w skali AMSTAR. Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do ocen wnioskodawcy, które znajdują się w Załączniku 3 do uzupełnienia.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- Jako ograniczenie metodologiczne, wnioskodawca wskazał brak pełnego zaślepienia badania Bolli 2009.

##### **Komentarz analityków Agencji:**

Należy zwrócić uwagę, że badanie Forst 2015, które jest jedynym włączonym do przeglądu badaniem dotyczącym komparatora głównego, zostało przeprowadzone w schemacie *open-label*, co wpływa na obniżenie jego wiarygodności.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z udziału z badania Forst 2015 był brak efektu terapeutycznego w kontroli glikemii po 12 tyg. leczenia. Takie postępowanie mogło generować zawyżenie efektu terapeutycznego ocenianych interwencji.

### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL, str. 84 – 86):**

- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ALO z komparatorem podstawowym oraz komparatorami dodatkowymi;
- Ograniczenia wynikające z metodologii porównań MTC: trudności w weryfikacji heterogeniczności włączanych badań, konieczność przyjęcia założenia przechodniości efektów (efekt względny A vs C jest sumą efektów A vs B i B vs C), wrażliwość ostatecznych wyników na dobór rozkładów a priori. W celu minimalizacji wpływu tych ograniczeń przeprowadzono pomiary heterogeniczności w zakresie porównań bezpośrednich w postaci parametru  $I^2$  oraz zbadano zgodność wyników uzyskanych metodą pośrednią z wynikami porównań bezpośrednich. Wg deklaracji wnioskodawcy, jeśli nie uzyskano zgodnych wyników, przeprowadzano odpowiednią analizę wrażliwości;

##### **Komentarz analityków Agencji:**

Wnioskodawca nie wskazał dla jakich wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, nie załączył również jej wyników.

- Brak badań obserwacyjnych oceniających wnioskowaną interwencję;
- Rozbieżności w kryteriach włączenia poszczególnych badań uwzględnionych w MTC a charakterystyką populacji docelowej, dotyczące m.in. możliwości włączania pacjentów stosujących monoterapię lub terapię skojarzoną OAD (badania nieuwzględnione w AWA) lub brak wcześniejszego leczenia (2 badania, w tym Derosa 2012b). Takie postępowanie zostało umotywowane przyjęciem założenia o włączaniu do przeglądu badań, w których mimo wcześniejszego braku leczenia, pacjenci przyjmowali leki z grupy OAD w okresie *run-in* trwającym min. 2 tyg.;

##### **Komentarz analityków Agencji:**

Ze względu na fakt, że nie w każdym przypadku odnaleziono opis ponownej weryfikacji kryterium niewłaściwej kontroli glikemii po okresie *run-in* oraz przeprowadzanie oceny kontroli glikemii najczęściej za pomocą współczynnika HbA1c, który odzwierciedla poziom glikemii za okres ok. 3 mies., populacja włączona do tego typu badań mogła znacząco różnić się od docelowej w zakresie stopnia zaawansowania choroby. Ponadto, zidentyfikowano inne poważne ograniczenia związane z charakterystyką pacjentów włączonych do poszczególnych badań. W przypadku większości, kryteria włączenia i wykluczenia zostały skonstruowane w sposób uniemożliwiający włączenie pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, którzy wg wskazań eksperta stanowią część populacji docelowej, co wynika z przeciwwskazań do stosowania poch. sulfonilomocznika i metforminy. Zwrócono również uwagę, że wnioskowane warunki objęcia refundacją nie wyszczególniają populacji docelowej pod względem wartości BMI. Większość badań w obrębie przejść między ALO a NPH w kryteriach włączenia pacjentów przewidywała zakres wartości BMI



od normalnej wagi lub normalnej wagi z tendencją do nadwagi do otyłości śmiertelnej. Średnie wartości BMI podane w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w tych badaniach wskazują, że byli to pacjenci z nadwagą lub otyłością. Należy jednak podkreślić, że otyłość jest jednym z czynników rozwoju cukrzycy typu 2, a zwiększenie masy ciała jest efektem ubocznym niektórych OAD, dlatego rozpowszechnienie nadwagi i otyłości wśród tej populacji może być znaczne. Natomiast badanie Derosa 2012b było skierowane do pacjentów z nadwagą. Średnia wartość BMI populacji poddanej randomizacji była jednak niższa niż średnia w pozostałych badaniach.

Ponadto, w części badań (DeFronzo 2012, Bosi 2007, Garber 2008) o nieskutecznej kontroli glikemii w przypadku kryteriów włączenia do badania decydowała wartość poziomu HbA1c  $\geq 7,5\%$  lub  $\geq 8,00\%$  (Derosa 2012b). Wg polskich wytycznych PTD 2017, celem wyrównania glikemii jest uzyskanie wartości  $\leq 7,0\%$ . W związku z tym, niektóre badania nie uwzględniają części populacji docelowej. Dodatkowo, efekt redukcji HbA1c obserwowany w tych badaniach może być wyższy niż w przypadku opracowań dot. pacjentów z niższym wyjściowym HbA1c. Podobny problem opisują autorzy przeglądu Craddy 2014.

- Ocena w skali Jadada 3/5 dla dwóch badań włączonych do porównania MTC (Bolli 2009, Bosi 2007), świadcząca o ich umiarkowanej wiarygodności.

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Analitycy Agencji zweryfikowali ocenę jakości badań dotyczących bezpośrednio przejść między ALO a NPH i dla części badań uzyskali odmienne wyniki niż wnioskodawca (rozdział 4.1.3.2). W związku z tym wzrosła liczba badań o umiarkowanej wiarygodności. Badanie Forst 2015 zostało ocenione na 2/5 pkt w skali Jadada.

- Przedstawienie wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa w różny sposób w zależności od badania, niekiedy mało dokładny – bez podania miar rozrzutu, jedynie w postaci graficznej;
- Wykorzystanie średniej końcowej lub różnicy średnich końcowych w przypadku braku średniej zmiany lub różnicy zmian;
- Brak części danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa w opublikowanych artykułach i wykorzystanie danych ze strony clinicaltrials.gov, raportów CTR, posterów lub abstraktów konferencyjnych do pełnotekstowych publikacji;
- Niespójności w raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. Wnioskodawca w pierwszej kolejności, a także w przypadku rozbieżności między źródłami, korzystał z danych pochodzących z opublikowanych artykułów;
- Wyższa niż w innych badaniach średnia wieku włączonych pacjentów w badaniu Forst 2015.

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Pacjenci w badaniu Forst 2015 mieli średnio 65,9 – 67,6 lat. W pozostałych badaniach, które wykorzystano do uzyskania wyników porównania ALO vs NPH, średnia wieku w poszczególnych ramionach była poniżej 60 r.ż.

- Pominięcie publikacji niepełnotekstowych.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wnioskodawca w ramach porównania MTC przyjął, że metformina lub poch. sulfonilomocznika stosowane w skojarzeniu z ALO stanowią OAD (ang. *oral antidiabetic drugs*), a badania włączone do sieci nie zostały zróżnicowane pod względem stosowanego OAD. Wg analityków Agencji, w obliczu rozważanego problemu decyzyjnego, podejście to w znacznym stopniu wpływa na niepewność uzyskanych wyników. Populacja docelowa obejmuje pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania metforminy lub poch. sulfonilomocznika, w związku z tym nie należy traktować skojarzenia ALO + metformina jako analogicznego do ALO + poch. sulfonilomocznika;
- Wnioskodawca wskazał dowody na związek parametru HbA1c z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, jednak należy zauważyć, że w ramach kryteriów włączenia do przeglądu, całkowicie pominiął istotne klinicznie punkty końcowe z zakresu skuteczności, np. jakość życia;
- Jak wskazano w publikacji NICE 2013, okres obserwacji maks. 52 tyg., dla którego dostępne są wyniki w ramach przedstawionej analizy, jest niewystarczający do oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ALO, w szczególności w odniesieniu do wpływu na występowanie zdarzeń mikronaczyniowych i makronaczyniowych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z AKL wnioskodawcy. Czcionką bold wyróżniono wyniki istotne statystycznie (IS). Jak wskazano w rozdziale 4.1.3 w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki porównania ALO + OAD vs komparator główny – NPH + OAD. Ponadto, dostarczona przez wnioskodawcę analiza dotyczy jedynie ALO w dawce 25 mg, nie przedstawiono dowodów dla dawki 12,5 mg. Wg ChPL Vipidia zalecana dawka wynosi 25 mg/dzień, podawane w postaci jednej tabletki. Dawka 12,5 mg wskazana jest w przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 50 ml/min). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializowania powinni przyjmować alogliptynę w dawce 6,25 mg/dzień.

#### Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

#### Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

#### Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby.

#### Surogatowe punkty końcowe

Spośród surogatowych punktów końcowych ocenianych w ramach metaanalizy MTC, dla porównania ALO + OAD vs NPH + OAD możliwe było przeprowadzenie oceny jedynie dla punktów związanych z kontrolą glikemii wyrażoną za pomocą poziomu HbA1c.

#### Kontrola glikemii

W zakresie kontroli glikemii przeprowadzono porównanie dla dwóch punktów końcowych: średniej zmiany poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych (zmienna ciągła) oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c  $\leq 7\%$  (zmienna dychotomiczna). Poziom HbA1c jest wskazywany przez wytyczne kliniczne jako odpowiedni parametr do pomiaru kontroli glikemii, ponadto wykazano jego związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi – ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz ryzykiem wystąpienia zgonu. W zakresie zmiennej ciągłej uzyskano wynik na korzyść wnioskowanej interwencji – redukcja HbA1c była średnio o 0,25 p.p. (95% CrI: -2,00; 2,54) większa niż w przypadku zastosowania NPH. Natomiast wyniki dotyczące zmiennej dychotomicznej wskazują na przewagę komparatora – szansa na uzyskanie poziomu glikemii  $\leq 7\%$  w grupie ALO stanowiła 82% szansy uzyskania tego wyniku w grupie NPH (95% CrI: 0,32; 2,08). Otrzymane wyniki nie są istotne statystycznie.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki pojedynczych badań znajdujących się w obrębie przejść między ALO a NPH w sieci MTC w zakresie oceny kontroli glikemii.

**Tabela 14. Zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych – wyniki dla interwencji uwzględnionych w obrębie przejść między ALO + OAD a NPH + OAD**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Czas leczenia	N	Wartość początkowa - średnia (SD) [%]	Różnica względem wartości wyjściowej LS-Means (SE) [p.p.]
Średnia zmiana poziomu HbA1c	DeFronzo 2012	ALO + MET	26 tyg.	123	b.d.	-0,90 (0,08)
		PLC + MET		126	b.d.	-0,13 (0,08)
	Nauck 2009	ALO + MET	26 tyg.	203	7,9 (0,8)*	-0,59 (0,05)**
		PLC + MET		103	8,0 (0,9)*	-0,10 (0,08)**
	Pratley 2009	ALO + gliburyd	26 tyg.	198	8,09 (0,9)***	-0,53 (0,06)
		PLC + gl buryd		99	8,15 (0,9)***	0,01 (0,08)
	Bosi 2007	WILD + MET	24 tyg.	143	8,4 (1,0)	-0,88 (0,10)#

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Czas leczenia	N	Wartość początkowa - średnia (SD) [%]	Różnica względem wartości wyjściowej LS-Means (SE) [p.p.]
		PLC + MET		130	8,3 (0,9)	0,20 (0,10) <sup>#</sup>
	Derosa 2012b	WILD + MET	52 tyg.	81	8,10 (0,6)	b.d. <sup>§</sup>
		PLC + MET		79	8,20 (0,7)	b.d. <sup>§</sup>
	Garber 2008	WILD + glimepiryd	24 tyg.	132	8,5 (0,9)	-0,58 (0,10) <sup>&amp;</sup>
		PLC + glimepiryd		144	8,5 (1,0)	0,07 (0,09) <sup>&amp;</sup>
	Forst 2015	WILD + glimepiryd	24 tyg.	82	7,6 (0,5)	-0,5 (0,90) <sup>^</sup>
		NPH + glimepiryd		79	7,7 (0,5)	-0,8 (0,70) <sup>^</sup>

LS-Means – (ang. *least squares means*) średnie najmniejszych kwadratów

\*dane niezaprezentowane w AKL, na podstawie publikacji Nauck 2009

\*\*wartość różna od podanej przez wnioskodawcę, na podstawie clinicaltrials.gov oraz raportu CF Nauck 2009

\*\*\* dane niezaprezentowane w AKL, na podstawie publikacji Pratley 2009

<sup>#</sup>wartość inna niż w AKL, na podstawie <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=2283> (dostęp przez stronę clinicaltrials.gov), wartości, określona przez wnioskodawcę jako *adjusted mean* stanowią LSM

<sup>§</sup>wartość końcowa (średnia) w grupie WILD + MET: 6,9 (SD = 0,1)

<sup>&</sup>wynik w postaci *adjusted mean*

<sup>^</sup>wynik w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych, wartości SE odczytane z wykresu

**Tabela 15. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c ≤ 7% – wyniki dla interwencji uwzględnionych w obrębie przejść między ALO + OAD a NPH + OAD**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Czas leczenia	Liczba osób, u których wystąpił punkt końcowy – n	N	%
Odsetek osób, u których uzyskano wartość HbA1c ≤ 7 %	DeFronzo 2012	ALO + MET	26 tyg.	35	129	27,1
		PLC + MET		8	129	6,2
	Nauck 2009	ALO + MET	26 tyg.	92	207	44,4*
		PLC + MET		19	104	18,3*
	Pratley 2009	ALO + gliburyd	26 tyg.	69	198	34,8
		PLC + gliburyd		18	99	18,2
	Bosi 2007 <sup>&amp;</sup>	WILD + MET	24 tyg.	b.d.	143	b.d.
		PLC + MET		b.d.	130	b.d.
	Derosa 2012b	WILD + MET	52 tyg.	b.d.	81	b.d.
		PLC + MET		b.d.	79	b.d.
	Garber 2008 <sup>^</sup>	WILD + glimepiryd	24 tyg.	28	132	21,2
		PLC + glimepiryd		17	144	12,0
	Forst 2015	WILD + glimepiryd	24 tyg.	40	82	48,8
		NPH + glimepiryd		48	79	60,8

\*Wartości obliczone przez analityków Agencji

<sup>&</sup>Analitycy Agencji na stronie <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=2283> (dostęp przez clinicaltrials.gov) odnaleźli dane dotyczące odsetka chorych spośród tych z wyjściowym poziomem HbA1c ≥ 7%, którzy osiągnęli HbA1c < 7%: WILD + MET: 50/141 (35,5%), PLC + MET: 12/128 (9,4%).

<sup>^</sup>W badaniu oceniano ilość osób, u których osiągnięto poziom HbA1c < 7%

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach MTC dla porównania ALO + OAD vs NPH + OAD oceniano następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, hipoglikemie, hipoglikemie inne niż ciężkie. Dla żadnego z punktów końcowych nie osiągnięto istotności statystycznej. Otrzymane parametry OR wskazują, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, hipoglikemii oraz hipoglikemii

innej niż ciężka była mniejsza w przypadku stosowania wnioskowanej interwencji. Dla punktów końcowych dotyczących wystąpienia hipoglikemii stanowiła odpowiednio jedynie 9% i 6% szansy występującej przy stosowaniu NPH + OAD. Natomiast szansa na wycofanie pacjenta z udziału w badaniu ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w grupie ALO była ponad 12-krotnie większa niż po stronie komparatora. W poniższej tabeli zebrano uzyskane wyniki.

**Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa ALO + OAD vs NPH + OAD w ramach MTC**

Punkt końcowy	ALO + OAD vs NPH + OAD OR (95% CrI)
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,83 (0,36; 1,90)
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	12,68 (0,72; 562,50)
Hipoglikemie	0,09 (0,00; 2,93)
Hipoglikemie inne niż ciężkie	0,06 (0,00; 2,75)

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badań włączonych do sieci porównań MTC dla punktów końcowych, dla których niemożliwe było wykonanie metaanalizy oraz wyniki przeglądu Yang 2016, oceniającego wpływ ALO oraz innych inhibitorów DPP-4 na występowanie infekcji u pacjentów z cukrzycą typu 2. W ramach przeglądu uzyskano nieistotnie statystycznie większą szansę na wystąpienie infekcji wśród pacjentów stosujących alogliptynę względem placebo (OR=1,28, 95% CI: 0,99; 1,67, p = 0,06). W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dla częstości występowania poszczególnych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa z badań oceniających ALO, uwzględnionych w sieci MTC.

**Tabela 17. Ocena bezpieczeństwa w zakresie punktów końcowych, dla których niemożliwe było wykonanie porównania MTC**

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja*	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów poddanych interwencji [n/N, (%)]
Zgony	Del Prato 2014	104 tyg.	ALO + MET	3/878 (0,3%)
			GLIPIZYD** + MET	5/869 (0,6%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	DeFronzo 2012	26 tyg.	ALO + MET	6/129 (4,7%)
			PLC + MET	2/129 (1,6%)
			PIOGLITAZON + MET	1/129 (0,8%)
	Nauck 2009	26 tyg.	ALO + MET	8/210 (4,0%)
			PLC + MET	4/104 (4,0%)
	Pratley 2009	26 tyg.	ALO + GLIBURYD	11/198 (5,6%)
			PLC + GLIBURYD	2/99 (2,0%)
	Del Prato 2014	104 tyg.	ALO + MET	97/878 (11,0%)
GLIPIZYD** + MET			81/869 (9,3%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	Del Prato 2014	104 tyg.	ALO + MET	701/878 (79,8%)
			GLIPIZYD** + MET	676/869 (77,8%)
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Del Prato 2014	104 tyg.	ALO + MET	74/885 (8,4%)
			GLIPIZYD** + MET	82/874 (9,4%)

ALO – alogliptyna; MET – metformina; PLC – placebo;

\*Dane uzupełnione przez analityków Agencji na podstawie publikacji źródłowych.

\*\*Pacjenci stosowali glipizyd w dawce 5 mg.

W ślad za wnioskodawcą, analitycy Agencji odstąpili od obliczenia parametrów EBM dla porównania bezpieczeństwa ALO z bezpieczeństwem interwencji zastosowanych w równoległych ramionach poszczególnych badań. W AKL wnioskodawcy nie wyjaśniono takiego postępowania, jednak ze względu na fakt, że w żadnym z badań nie porównywano wnioskowanego leku z komparatorem głównym, a przedstawione wyniki dotyczą jedynie ramion uwzględnionych w MTC, uznano, że powyższe dane mają jedynie wartość

poglądową. Należy jednak zwrócić uwagę na wysoką częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – 79,8% pacjentów przyjmujących alogliptynę w badaniu DelPrato 2014.

W rozdziale 5.6 AKL oraz Załączniku 5 do uzupełnienia przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, wykorzystując szczegółowe wyniki badań dot. ALO uwzględnionych w MTC, wyniki badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu, a także wyniki badania EXAMINE (White 2013, White 2016a, White 2016b), oceniającego wpływ ALO na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 po przebytych ostrym zespole wieńcowym (zawał serca lub niestabilna dusznica bolesna wymagająca hospitalizacji) w porównaniu do placebo. W ramach tej oceny należy zwrócić uwagę na niespójności w zakresie raportowanej częstości występowania hipoglikemii w badaniach DeFronzo 2012, Del Prato 2014, Nauck 2009 oraz Pratley 2009. Odsetek pacjentów, u których odnotowano hipoglikemię wahał się od 0% w badaniu Nauck 2009 (0/210), w którym stosowano skojarzenie ALO + metformina do 9,6% (19/198) w badaniu Pratley 2009, gdzie leczenie prowadzono połączeniem ALO + gliburyd. W obydwu przypadkach okres leczenia wynosił 26 tyg. Jak wskazała prof. Zozulińska-Ziółkiewicz, gliburyd nie jest stosowany w Polsce, jego odpowiednikiem jest glibenklamid, rzadko stosowany z uwagi na duże ryzyko hipoglikemii. Ponadto, należy wskazać wysoki odsetek występowania infekcji w badaniu Nauck 2009 – 26% (53/210) oraz infekcji górnych dróg oddechowych w badaniu DelPrato 2014 – 10,3% (90/878). W badaniu DelPrato 2014 okres leczenia wynosił 104 tyg. Badanie EXAMINE zostało przeprowadzone w populacji węższej niż wnioskowana, dlatego jego wyniki należy interpretować z ostrożnością. Należy również podkreślić, że zgodnie z kryteriami włączenia, pacjenci w badaniu otrzymywali leki zapobiegające incydentom sercowo-naczyniowym. Ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończone zgonem) było nieistotnie statystycznie mniejsze w ramieniu ALO niż w grupie przyjmującej placebo (RR = 0,96 (górna granica 95% CI: ≤1,16), p = 0,32, dla poziomu istotności  $\alpha = 0,01$ ).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Vipidia:

ChPL produktu leczniczego Vipidia jest oznaczona czarnym trójkątem, co oznacza, że produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany pod względem bezpieczeństwa.

Jako najczęściej występujące działanie niepożądane wskazano ból głowy (kategoria częstości: często – od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Do innych częstych działań należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, świąd i wysypka. Wśród działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie po wprowadzeniu alogliptyny do obrotu, o nieznanym częstości występowania należy zwrócić uwagę na: ostre zapalenie trzustki, złuszczone choroby skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona, zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz rumień wielopostaciowy.

W ChPL Vipidia wskazano, że w przypadku stosowania ALO w skojarzeniu z metforminą, dawka metforminy powinna pozostać niezmienną. Natomiast, w razie stosowania skojarzenia ALO z poch. sulfonilomocznika, ze względu na ryzyko hipoglikemii, można rozważyć mniejszą dawkę poch. sulfonilomocznika.

Jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ChPL Vipidia porusza następujące kwestie:

- produktu Vipidia nie wolno stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1, ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej;
- produkt Vipidia nie zastępuje insulinoterapii w przypadku konieczności jej stosowania;
- podczas stosowania leczenia skojarzonego z poch. sulfonilomocznika oraz z tiazolidynodionem i metforminą, można rozważyć zmniejszenie dawek tych leków w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii;



- nie zbadano następujących terapii w skojarzeniu z alogliptyną: inhibitory SGLT-2, analogi GLP-1, połączenie metforminy i poch. sulfonilomocznika;
- przed rozpoczęciem leczenia alogliptyną i okresowo w trakcie leczenia zaleca się dokonanie odpowiedniej oceny czynności nerek, ze względu na fakt, że w przypadku umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek oraz schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializowania zachodzi konieczność dostosowania dawki. Doświadczenie dot. stosowania alogliptyny u pacjentów wymagających dializowania nerek jest ograniczone, nie przeprowadzono badań w populacji pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej;
- nie zaleca się stosowania alogliptyny w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na brak badań w tej populacji;
- należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w klasie czynnościowej III i IV NYHA, ze względu na ograniczone doświadczenie stosowania alogliptyny w tej populacji;
- podczas stosowania inhibitorów DPP-4 obserwowano reakcje nadwrażliwości: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy i złuszczone choroby skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy;
- stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki. Odnotowywano takie zdarzenia podczas badań klinicznych z udziałem alogliptyny, a także po wprowadzeniu leku do obrotu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie;
- po wprowadzeniu alogliptyny do obrotu zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. ChPL wskazuje konieczność ścisłej obserwacji pacjentów w zakresie ewentualnych nieprawidłowych oznak czynności wątroby.

#### Baza WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess analitycy Agencji odnaleźli dane na temat 1231 reakcji niepożądanych, które wystąpił podczas leczenia alogliptyną. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądkowo-jelitowych (239/1231, 19,4%), w tym 48 dotyczyło ostrego zapalenia trzustki, a 27 – zapalenia trzustki. Odnotowano również wiele zgłoszeń dotyczących reakcji skórnych i tkanki podskórnej (166/1231, 13,5%), z czego 29 dotyczyło świądu oraz 29 wysypki. 38 reakcji dotyczyło hipoglikemii, natomiast 8 – hiperglikemii. Ponadto należy zwrócić uwagę na 22 reakcje związane z śródmiąższową chorobą płuc, 19 przypadków tocznia rumieniowatego, 15 reakcje rhabdmiolizy oraz 8 zgłoszeń dotyczących nowotworu złośliwego trzustki.

#### EMA

W AKL wnioskodawca przedstawił 6 doniesień dot. bezpieczeństwa terapii alogliptyną opracowanych przez EMA:

- 20 listopada 2014 r. – decyzja o uwzględnieniu w ChPL rumienia wielopostaciowego jako reakcji nadwrażliwości o nieznanym częstości występowania;
- 4 grudnia 2014 r. – uznanie korzystnego wpływu leku we wnioskowanym wskazaniu, wskazanie konieczności aktualizowania informacji o produkcie w oparciu o wyniki badań post-marketingowych oraz zalecenie przedstawienia w kolejnym PSUR szczegółowych ocen przypadków uszkodzeń wątroby oraz niedrożności jelit;
- kwiecień 2015 r. – zalecenie poddania ocenie bezpieczeństwa stosowania alogliptyny i propozycja działań nadzoru farmaceutycznego w przyszłych raportach PRAC w wyniku niepewności w odniesieniu do związku między alogliptyną i hospitalizacją z powodu niewydolności serca;
- październik 2015 r. – reakcja na ostrzeżenia FDA dot. inhibitorów DPP-4 i ryzyka silnego bólu stawów – prośba do podmiotów odpowiedzialnych za produkt Vipidia o skumulowany przegląd wszystkich zdarzeń dotyczących stawów, zarówno z badań klinicznych, jak i spontanicznie zgłaszanych przypadków;
- luty 2016 r. – zalecenie PRAC dot. uwzględniania w raportach oraz ścisłe monitorowanie przez podmioty odpowiedzialne za produkty zawierające inhibitory DPP-4 ryzyka wpływu na bóle stawów.
- raport EPAR wskazujący świąd jako najczęstsze działanie niepożądane leku Vipidia (częstość 1/10 pacjentów).

#### FDA

Wnioskodawca przedstawił 3 alerty dot. bezpieczeństwa stosowania alogliptyny opublikowane przez FDA:

- 25 stycznia 2013 r. – zalecenie przerwania leczenia produktem Nesina, zawierającym alogliptynę w przypadku wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, niewydolności wątroby, reakcji nadwrażliwości tj. anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i zaburzenia skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Odnotowano przypadki takich zdarzeń po wprowadzeniu leku Nesina do obrotu.
- 28 sierpnia 2015 r. – ostrzeżenie o możliwym występowaniu bólu stawów, u pacjentów przyjmujących leki na cukrzycę typu 2, m.in. alogliptynę (1/33 zgłoszone przypadki dotyczyły alogliptyny). W przypadku wystąpienia silnych objawów, FDA zaleciło niezwłoczny kontakt z pracownikiem służby zdrowia.
- 4 maja 2016 r. – ostrzeżenie o możliwości zwiększania ryzyka wystąpienia niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z chorobą serca lub nerek. W przypadku wystąpienia objawów tj. duszność podczas wykonywania codziennych czynności, trudności w oddychaniu w pozycji leżącej, zmęczenie, osłabienie, przyrost masy ciała, obrzęk w okolicy kostek, stóp, nóg lub brzucha, pacjenci powinni skontaktować się z pracownikami służby zdrowia.

Analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe doniesienie z 14 marca 2013 r., w którym FDA podaje do wiadomości, że rozpoczęto prace nad weryfikacją niepublikowanych badań, sugerujących zwiększone ryzyko zapalenia trzustki oraz występowania przednowotworowych zmian komórkowych, nazywanych metapalazją przewodu trzustkowego u chorych na cukrzycę typu 2 stosujących leki inkretynowe, do których należy alogliptyna.

#### URPL

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono informacji pochodzących z URPL. Analitycy Agencji również nie zidentyfikowali informacji pochodzących z URPL.

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił również wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych dot. wnioskowanej interwencji, opublikowanych w latach 2014 – 2016. Skrócony opis metodologii i uzyskanych wyników odnalezionych opracowań znajduje się w Rozdziale 2 AKL oraz w Załączniku 4 do uzupełnienia. Należy podkreślić, że na podstawie żadnego z opisanych przeglądów nie można wnioskować na temat skuteczności wnioskowanej interwencji względem komparatora głównego – NPH. Celem odnalezionych opracowań była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa grupy leków, do której należy alogliptyna – inhibitorów DPP-4/leków inkretynowych w monoterapii lub terapii skojarzonej względem metforminy w monoterapii, placebo, monoterapii innym lekiem (bez wskazania szczegółowych danych), terapii skojarzonej za pomocą różnych środków lub względem siebie. Analitycy Agencji pragną jedynie zwrócić uwagę na wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa. W ramach opracowania Rehman 2016 uzyskano istotnie statystycznie większe ryzyko niewydolności serca (RR = 1,13 (95% CI: 1,01; 1,26)) oraz ostrego zapalenia trzustki (RR=1,57 (95% CI: 1,03; 2,39)) dla inhibitorów DPP-4 w monoterapii lub w skojarzeniu względem placebo lub monoterapii/terapii skojarzonej pozbawionej DPP-4. Wyniki przeglądu Cheng 2016 wykazały nieistotnie statystycznie większe ryzyko hipoglikemii w przypadku pacjentów stosujących inhibitory DPP-4 w skojarzeniu z metforminą względem pacjentów stosujących monoterapię metforminą. Rezultaty opracowania Wang 2016, również nie osiągnęły istotności statystycznej, ale w porównaniu do placebo lub innego leczenia przeciwcukrzycowego, w przypadku zastosowania alogliptyny uzyskano mniejszą szansę wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (OR=0,86 (95% CI: 0,69; 1,07)) lub z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (OR=0,78 (95%CI: 0,28; 9,87)), udaru niezakończonego zgonem (OR=0,86 (95% CI: 0,54; 1,36)) oraz niestabilnej duszniczy bolesnej (OR=0,86 (95% CI: 0,58; 1,28)). Odnotowano natomiast większą szansę wystąpienia w tej grupie zawału serca niezakończonego zgonem (OR=1,06 (95% CI: 0,86; 1,31)), udaru niezakończonego niewydolnością serca (OR=1,22 (95% CI: 0,92; 1,60)) i arytmii (OR=1,25 (95% CI: 0,44; 3,52)). Natomiast w przypadku przeglądu Craddy 2014 autorzy przeprowadzili porównanie MTC skuteczności poszczególnych inhibitorów DPP-4 stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi substancjami w leczeniu cukrzycy typu 2. Uzyskane przez nich wyniki są spójne z wynikami MTC wnioskodawcy w zakresie istotnie statystycznie większej szansy na uzyskanie docelowych wartości HbA1c przez pacjentów stosujących ALO w skojarzeniu z metforminą względem chorych leczonych skojarzeniem z saksagliptyną. Autorzy przeglądu wskazują jednak na szeroki przedział ufności dla wartości OR dla alogliptyny wykorzystanej w tym porównaniu (OR = 6,41, (95% CI: 3,15; 11,98)). Analitycy Agencji natomiast wskazują na różnice w definicji docelowych wartości HbA1c: w publikacji Craddy 2014 podano próg < 7%, w analizie wnioskodawcy poziom ten wynosi ≤ 7%, co może wpływać na uzyskane wyniki. Ponadto, należy zwrócić uwagę na niespójne wyniki dotyczące porównania ALO i linagliptyny w leczeniu skojarzonym w zakresie wpływu na redukcję masy ciała. W ramach MTC przeprowadzonego przez wnioskodawcę, dla tego porównania uzyskano istotnie statystycznie większą



redukcję BMI w przypadku stosowania linagliptyny. Natomiast autorzy przeglądu Craddy 2014 nie uzyskali istotnych różnic między testowanymi interwencjami w zakresie średniej zmiany masy ciała w okresie leczenia w przypadku rozważania terapii skojarzonej z poch. sulfonilomocznika. Nie wskazali również, żeby takie różnice otrzymano w ramach porównania poszczególnych interwencji stosowanych w skojarzeniu z metforminą.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorem głównym, przeprowadzona analiza kliniczna opiera się na metaanalizie sieciowej wykonanej metodą MTC. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ALO w dawce 25 mg, stosowanej w skojarzeniu z metforminą lub poch. sulfonilomocznika a głównym komparatorem – insuliną NPH. W zakresie oceny zmniejszenia poziomu HbA1c w przypadku stosowania ALO uzyskano redukcję większą średnio o 0,25 p.p. (95% CrI: -2,00; 2,54). Natomiast w przypadku oceny odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA1c  $\leq 7\%$ , szansa na uzyskanie docelowej wartości HbA1c w grupie ALO była mniejsza niż dla komparatora i stanowiła 82% szansy uzyskania tego wyniku w grupie NPH (95% CrI: 0,32; 2,08). Wyniki oceny bezpieczeństwa wskazują, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, hipoglikemii oraz hipoglikemii innej niż ciężka była mniejsza w przypadku stosowania wnioskowanej interwencji, odpowiednio 0,83 (95% CrI: 0,36; 1,90) OR = 0,09 (95% CrI: 0,00; 2,93), OR = 0,06 (95% CrI: 0,00; 2,75). Natomiast szansa na wycofanie pacjenta z udziału w badaniu ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w grupie ALO była ponad 12-krotnie wyższa niż w przypadku NPH: OR = 12,68 (95% CrI: 0,72; 562,50). Ocena wpływu ALO na występowanie infekcji u pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała nieistotnie statystycznie większą szansę na wystąpienie infekcji wśród pacjentów stosujących alogliptynę względem placebo (OR=1,28, 95% CI: 0,99; 1,67, p = 0,06). Wysoki odsetek występowania infekcji odnotowano w badaniu Nauk 2009 – 26% (53/210), natomiast w badaniu DelPrato 2014 – 10,3% (90/878) infekcji górnych dróg oddechowych. Ponadto, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa należy zwrócić uwagę na wysoką częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – 79,8% pacjentów przyjmujących alogliptynę w badaniu DelPrato 2014. Częstość występowania hipoglikemii jest różna w zależności od badania i waha się od 0% do 9,6% w leczeniu skojarzonym. Natomiast wnioskowanie o ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas przyjmowania ALO jest utrudnione ze względu na przeprowadzenie oceny tego ryzyka wśród populacji różniącej się znacząco od populacji docelowej. Należy podkreślić, że na stronach FDA i EMA odnaleziono ostrzeżenia związane z możliwym podniesionym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca wśród pacjentów stosujących ALO. Ponadto wskazano na możliwość wystąpienia ostrego zapalenia trzustki i bólu stawów.

W ramach porównania MTC, wnioskodawca przedstawił również wyniki oceny porównawczej poszczególnych inhibitorów DPP-4: alogliptyny, linagliptyny, saksagliptyny, sitagliptyny i wildagliptyny. Uzyskano IS wyższą częstość osiągnięcia poziomu HbA1c  $\leq 7\%$  po 24 – 52 tyg. leczenia w przypadku pacjentów stosujących ALO + OAD względem chorych leczonych saksagliptyną w skojarzeniu z OAD – OR = 1,70 (95% CrI: 1,04; 2,59). W przypadku tego porównania, wnioskowana interwencja była również IS skuteczniejsza w zakresie redukcji poziomu LDL – MD = -18,74 (95% CrI: -28,24; -9,27). IS wynik na niekorzyść ALO + OAD uzyskano w porównaniu z linagliptyną w skojarzeniu z OAD dla oceny zmiany BMI po 24 – 52 tyg. leczenia – MD = 1,26 (95% CrI: 0,38; 1,89). W przypadku oceny porównawczej dla dłuższego okresu terapii: 76 – 104 tyg., wnioskowana interwencja okazała się IS skuteczniejsza w zakresie redukcji poziomu HbA1c w porównaniu linagliptyną + OAD (MD = -0,33; 95% CrI: -0,46; -0,20), odsetka chorych, u których osiągnięto HbA1c  $\leq 7\%$  w porównaniu z linagliptyną + OAD (OR = 1,55; 95% CrI: 1,16; 2,06) i wildagliptyną + OAD (OR = 1,34; 95% CrI: 1,03; 1,74), redukcji FPG względem wildagliptyny + OAD (MD = -0,68; 95% CrI: -0,97; -0,39), zmiany BMI w porównaniu do saksagliptyny + OAD (MD = -0,87; 95% CrI: -1,27; -0,47) oraz względem wildagliptyny + OAD (MD = -1,32; 95% CrI: -1,69; -0,96), a także dla zmiany poziomu cholesterolu całkowitego (MD = -3,60; 95% CrI: -6,92; -0,27). Wynik IS świadczący na niekorzyść wnioskowanej interwencji dla tego okresu uzyskano, analogicznie jak dla okresu krótszego, w przypadku porównania z linagliptyną + OAD w zakresie zmiany BMI (MD = 0,84; 95% CrI: 0,27; 1,41). W ocenie bezpieczeństwa po 24 – 52 tyg. leczenia, IS różnice wskazujące na przewagę ALO + OAD nad sitagliptyną + OAD uzyskano dla częstości występowania hipoglikemii (OR = 0,11; 95% CrI: 0,01; 0,98). Natomiast, dla dłuższego okresu leczenia, oceniana interwencja okazała się IS korzystniejsza w zakresie częstości występowania hipoglikemii względem linagliptyny + OAD (OR = 0,31; 95% CrI: 0,15; 0,59), sitagliptyny + OAD (OR = 0,46; 95% CrI: 0,22; 0,93), wildagliptyny + OAD (OR = 0,43; 95% CrI: 0,21; 0,85), a także w zakresie zdarzeń – hipoglikemii innej niż ciężkiej w porównaniu z linagliptyną + OAD (OR = 0,31; 95% CrI: 0,15; 0,58), sitagliptyną + OAD (OR = 0,48; 95% CrI: 0,22; 0,95) oraz wildagliptyną + OAD (OR = 0,45; 95% CrI: 0,21; 0,87). Wnioskodawca dostarczył również ranking ocenianych technologii (SUCRA – ang. *surface under the cumulative ranking curve*), wykonany oddzielnie dla krótszego i dłuższego okresu leczenia dla trzech punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności w zakresie kontroli glikemii: zmiany poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych, odsetka pacjentów osiągających wartość HbA1c  $\leq 7\%$  oraz zmiany wartości poziomu glukozy na czczo względem wartości wyjściowych. Oceniana interwencja zajmuje pierwsze miejsce w przypadku oceny zmiany poziomu HbA1c oraz odsetka osób osiągających HbA1c  $\leq 7\%$  dla dłuższego okresu, a także zmiany wartości FPG dla obydwu okresów. Należy zwrócić uwagę, że dla okresu leczenia długości 24 – 52 tyg. w ramach oceny odsetka osób uzyskujących HbA1c  $\leq 7\%$ , pierwsze

miejsce w rankingu zajęła insulina NPH + OAD. Należy zwrócić uwagę, że w przeglądzie nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność NPH po okresie 76 – 104 tyg.

Zarówno wnioskodawca, jak i analitycy Agencji wskazują na szereg ograniczeń związanych z przedstawionymi dowodami. Wątpliwości analityków Agencji budzi przeprowadzenie metaanalizy MTC w oparciu o założenie, że na potrzeby metaanalizy sieciowej terapii skojarzone ALO + metformina oraz ALO + poch. sulfonylomocznika można traktować jako tę samą interwencję. Obawy, co do wiarygodności wyników tak przeprowadzonej analizy potwierdzają wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa, w której dla obydwu tych połączeń uzyskano niespójne wyniki dot. częstości występowania hipoglikemii. Ponadto, wg analityków Agencji, charakterystyka populacji z badań włączonych do przeglądu różni się znacznie od charakterystyki populacji wnioskowanej. Wg opinii dr Dąbrowskiego, przeciwwskazania do terapii skojarzonej metforminą i poch. sulfonylomocznika dotyczą wąskiej grupy chorych, m.in. pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby oraz z ciężką niewydolnością serca. Wg kryteriów włączenia i wykluczenia, dot. np. dopuszczalnych wartości stosunku albumin do kreatyniny w moczu, poziomu ASPAT, ALAT we krwi, występowania niewydolności serca, wg których włączano pacjentów do poszczególnych badań, udział pacjentów o takiej charakterystyce nie był możliwy. Ponadto należy wskazać rozbieżności między kryteriami włączenia poszczególnych badań uwzględnionych w MTC a charakterystyką populacji docelowej, ograniczenia wynikające z metodologii MTC, brak oceny skuteczności w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe oraz brak długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa alogliptyny we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji zwracają uwagę na nieprzedstawienie dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa alogliptyny w dawce 12,5 mg, która również jest przedmiotem wniosku refundacyjnego.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania leku Vipidia u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a ich stosowanie w skojarzeniu jest przeciwwskazane.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

- Vipidia (alogliptyna) 25 mg i 12,5 mg + doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD)
- Insulina izofanowa ludzka (NPH) + doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD)
- Komparatory dodatkowe: wildagliptyna + OAD; sitagliptyna + OAD; saksagliptyna + OAD; linagliptyna + OAD

##### Perspektywa

- NFZ
- wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 50-letni horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywności.

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem IMS CORE Diabetes Model (9.0), stanowiącym model Markowa z pamięcią. Model wykorzystuje również mikrosymulacje (*bootstrap*).

Początkowo pacjentom przypisywana jest charakterystyka początkowa i losowane jest prawdopodobieństwo wystąpienia współistniejących powikłań. Zmiana stanu pacjenta zależna jest od jego indywidualnych cech.

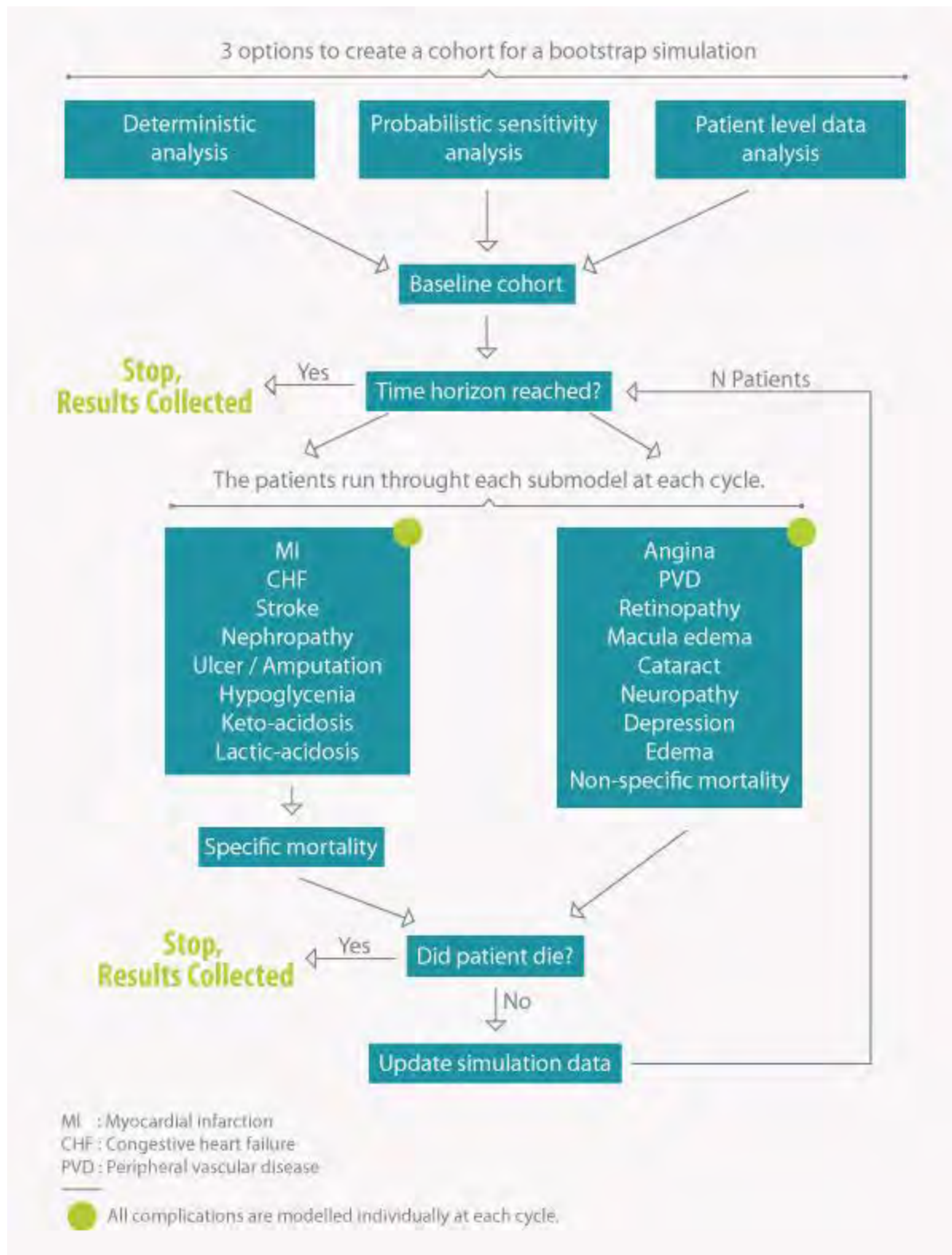
Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok. Dla określonych pod-modeli czas ten jest krótszy i wynosi 1 miesiąc dla stopy cukrzycowej, 1 dzień – łagodna hipoglikemia, ciężka hipoglikemia wymagająca interwencji osób trzecich, 4 miesiące dla ciężkiej hipoglikemii wymagającej interwencji personelu medycznego.

Pacjenci w modelu zmieniają terapię, gdy HbA1c przekroczy 7%. W modelu przyjęto, iż w przypadku niepowodzenia pierwotnie stosowanej terapii pacjenci mogą stosować:

- inhibitor DPP-4 + OAD
- insulinę NPH + OAD
- insulinoterapię złożoną

Strukturę modelu przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 3. Struktura IMS Diabetes CORE Model (źródło: AE wnioskodawcy)



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Model uwzględnia następujące parametry wejściowe:

- charakterystykę wejściową populacji (m.in. wiek, płeć, rasę, skurczowe ciśnienie tętnicze, lipidogram, wyjściowe występowanie powikłań, poziom HbA1c, czas trwania cukrzycy, BMI, palenie tytoniu);

- skuteczność i bezpieczeństwo interwencji (np.: redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c, poziomu HDL, LDL, BMI, występowania łagodnych i ciężkich hipoglikemii, obrzęków oraz ryzyko względne występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych);
- określenie czasu do niepowodzenia leczenia i zmiany leczenia;
- koszty terapii (koszty leków, badań laboratoryjnych, koszt leczenia krótko- i długoterminowych powikłań (np.: udaru), koszty pośrednie);
- ryzyko zgonu;
- użyteczności stanów zdrowia;
- dane kliniczne dotyczące progresji choroby (prawdopodobieństwa przejść lub ryzyko konkretnych powikłań);
- dane dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą (ocena retinopatii, leki stosowane w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych);
- stopy dyskontowe.

Charakterystykę wyjściową pacjentów określono na podstawie polskich publikacji: Witek 2012, Jankowski 2011, Kinalska 2004, Szmurło 2010, Andel 2008, Bajkowska-Fledziukiewicz 2009. Dla parametrów, w przypadku których nie odnaleziono wartości w ww. publikacjach wykorzystano wartości domyślne modelu CORE.

### Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące parametry skuteczności klinicznej:

- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- odsetek chorych osiągających docelowe wartości HbA1c  $\leq 7\%$ ,
- poziom wskaźnika masy ciała (BMI),
- częstość ciężkich i innych niż ciężkich hipoglikemii,
- zmianę stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i trójglicerydów.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ALO+OAD zaczerpnięto z wyników metaanalizy przeprowadzonej na podstawie badań DeFronzo 2012, Del Prato 2014, Nauck 2009 i Pratley 2009, dotyczących stosowania głównego komparatora NPH + OAD oraz komparatorów dodatkowych tj.: wildagliptyny, saksagliptyny, sitagliptyny i linagliptyny. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NPH + OAD, ze względu na fakt, iż w APD wnioskodawcy interwencja ta została określona jako komparator główny.

Dla porównania z głównym komparatorem, NPH w skojarzeniu z OAD nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu HbA1c, odsetka chorych z HbA1c  $\leq 7\%$  i występowania ciężkich i innych niż ciężkie hipoglikemie. Pozostałe punkty końcowe nie były oceniane w badaniach, w związku z czym założono brak zmiany wartości poziomu lipidów.

**Tabela 18. Wejściowe wartości parametrów klinicznych w modelu CORE**

Parametr	ALO + OAD	NPH + OAD
Średnia zmiana HbA1c (%)	-0,70	-0,70
Średnia liczba epizodów hipoglikemii innej niż ciężka/ 100 pacjentów/ rok	9,31	9,31

### Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne.

#### Koszty terapii

Uwzględniono koszt leku Vipidia (średni koszt alogliptyny za DDD), koszt doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i poch. sulfonilomocznika), koszt insulinoterapii prostej z udziałem NPH. Średnią dobową dawkę leku przyjęto w oparciu o dane z raportu dla insuliny glargine. Ponadto uwzględniono koszty kolejnych linii leczenia (insulinoterapia złożona).

#### Koszt monitorowania leczenia

Jako koszty monitorowania leczenia uwzględniono wizyty kontrolne u lekarza specjalisty (diabetologa), odbywające się raz w roku. W przypadku pacjentów stosujących insulinoterapię złożoną przyjęto, iż są oni



objęci „Kompleksową ambulatoryjną opieką specjalistyczną nad pacjentem z cukrzycą” (zgodnie z zapisami Zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ kompleksową opieką specjalistyczną w cukrzycy typu 2 mogą zostać m.in. pacjenci leczeni co najmniej 3 wstrzyknięciami insuliny, wymagający intensywnego monitorowania i/lub zmiany insulinoterapii, połączonego z wlewami dożylnymi (w tym regulacja zaburzeń wodno-elektrolitowych)).

#### Koszty dodatkowe

W ramach kosztów dodatkowych w analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy oraz koszty igieł do wykonywania wstrzykiwań.

#### Koszty prewencji pierwotnej i wtórnej

Model IMS CORE uwzględnia zmianę ryzyka występowania powikłań w związku ze stosowaniem prewencji z zastosowaniem: kwasu acetylosalicylowego, statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny. Ponadto uwzględniono koszty diagnostyki białkomoczu, mikroalbuminurii, zaburzeń wzroku, neuropatii i owrzodzeń.

#### Koszty leczenia powikłań

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia powikłań sercowo-naczyniowych, nerkowych, narządu wzroku i ciężkich zdarzeń.

Koszty leczenia wyznaczono w oparciu o odnalezione publikacje kosztowe i analizy odnalezione na stronie AOTMiT. Podczas wyboru kierowano się: dostępnością danych dla Polski, datą oszacowania kosztów nie wcześniejszą niż rok 2010, przedstawieniem kosztów zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej, modelowaniem analiz przy użyciu IMS Diabetes Core Model. Odnalezione wartości zostały zaktualizowane do lipca 2016 przy wykorzystaniu współczynnika zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów leczenia powikłań przedstawiono w rozdziale 1.3.3.6 AE wnioskodawcy.

#### **Użyteczności**

Większość danych dotyczących użyteczności zaczerpnięto z przeglądu systematycznego Beaudet 2014. Wartości te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w AE wnioskodawcy**

Zdarzenie	Wartość użyteczności	Utrata użyteczności	Źródło
Cukrzyca typu 2, stan bez powikłań	0,785	-	Beaudet 2014/ Clarke 2002
Wystąpienie zawału mięśnia sercowego	-	-0,055	
Kolejne lata po wystąpieniu zawału serca	0,73	-0,055	
Dusznicza bolesna/ choroba niedokrwienności serca	0,695	-0,09	
Zastoinowa niewydolność serca	0,677	-0,108	
Wystąpienie udaru mózgu	-	-0,164	
Każdy rok wystąpieniu udaru mózgu	0,621	-0,164	
Choroba tętnic obwodowych	0,747	-0,038	Beaudet 2014/ Bagust 2005
Mikroalbuminuria	0,785	-	Założenie wnioskodawcy
Makroproteinuria	0,755	-0,30	Bagust 2005
Hemodializa	0,621	-0,164	Wasserfallen 2004
Dializa otrzewnowa	0,581	-0,204	
Transplantacja nerki	0,762	-	Beaudet 2014
Retinopatia nieproliferacyjna	0,745	-0,04	
Retinopatia nieproliferacyjna - nieskuteczne leczenie	0,745	-0,04	
Retinopatia proliferacyjna, leczenie laserem	0,715	-0,07	
Retinopatia proliferacyjna, nieleczone laserem	0,715	-0,07	
Obrzęk płamki ocznej	0,745	-0,04	Beaudet 2014/ Clarke 2002
Częściowa lub całkowita utrata widzenia	0,711	-0,074	

Zdarzenie	Wartość użyteczności	Utrata użyteczności	Źródło
Zaćma	0,769	-0,016	Beaudet 2014
Neuropatia	0,701	-0,084	Beaudet 2014/ Bagust 2005
Wyleczone owrzodzenie	0,785	-	Założenie wnioskodawcy
Aktywne owrzodzenie	0,615	-0,17	Beaudet 2014/ Bagust 2005
Wystąpienie amputacji	-	-0,28	Beaudet 2014/ Clarke 2002
Kolejne lata po wystąpieniu amputacji	0,505	-0,28	
Kwasica ketonowa	-	0	Założenie wnioskodawcy
Kwasica mleczanowa	-	0	
Hipoglikemie inne niż ciężkie	-	-0,014	Beaudet 2014/ Currie 2006
Ciężkie hipoglikemie	-	-0,047	
Obrzęk	-	0	Założenie wnioskodawcy
Kolejne lata po obrzęku	0,785	0	
Depresja nieleczona	0,785	0	
Depresja leczona	0,785	0	

### Compliance

W analizie przyjęto, iż współczynnik *compliance* bez względu na sposób leczenia wynosi 100%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej APO+OAD vs NPH+OAD

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	APO+OAD bez RSS/ z RSS	NPH+OAD	APO+OAD bez RSS/ z RSS	NPH+OAD
Koszt leczenia [zł]		101 624		118 621
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	8,796	8,632	8,796	8,632
Efekt inkrementalny [QALY]	0,164		0,164	
ICUR [zł/QALY]*	-58 160/ -59 667		-67 995/ -69 501	

\*Podane w tabeli wartości pochodzą z modelu IMS Core Model wnioskodawcy. Wartości te nie są zgodne z wynikami obliczeń dokonanych przez analityków Agencji (według obliczeń własnych wartości te wynoszą: z perspektywy NFZ bez RSS -58 092/ z RSS -59 592, natomiast z perspektywy wspólnej odpowiednio -67 914 i -69 415. Powyższe wartości są wyższe od oszacowań wnioskodawcy o około 70-80 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ALO+OAD w miejsce NPH+OAD jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD wyniósł z perspektywy płatnika publicznego ok. -58 tys. PLN za QALY bez RSS oraz ok. -60 tys. PLN za QALY w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS. Oszacowany ICUR w perspektywie wspólnej wyniósł natomiast ok. -68 tys. PLN za QALY bez RSS oraz ok. -70 tys. PLN za QALY w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 21. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) APO+OAD vs NPH+OAD\*

Porównywanie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Cena progowa		



Porównywanie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Z RSS		
Bez RSS	2170,92	2145,72
<b>Cena progowa zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji**</b>		
Z RSS		
Bez RSS	842,76	934,66

\*wnioskodawca nie dostarczył dokumentu elektronicznego umożliwiającego weryfikację powyższych wyników

\*\*oszacowana cena progowa odnosi się do obydwu prezentacji leku – 25 mg i 12,5 mg

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w wariantcie z RSS możliwa do oszacowania była cena progowa w perspektywie wspólnej i wyniosła [redacted] PLN;
- w wariantcie bez RSS – 2170,92 PLN z perspektywy NFZ i 2145,72 PLN z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto wynoszącej [redacted].

Ze względu na brak badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem wnioskodawca przeprowadził oszacowania ceny progowej zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji, przyjmując koszt najtańszego preparatu insuliny NPH (z perspektywy NFZ i wspólnej). Tabela powyżej zawiera wyniki analizy progowej wnioskodawcy. Otrzymane wartości ceny progowej pozostają wyższe od proponowanej ceny zbytu netto leku. Ze względu na brak załączenia do analiz kalkulatora umożliwiającego powtórzenie obliczeń cen progowych, nie mogą one zostać zweryfikowane. Niemniej biorąc pod uwagę obecne ceny leków wyznaczone przez wnioskodawcę ceny progowe wydają się być znacznie przeszacowane.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### Analiza jednokierunkowa

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości wykazano niższe wydatki płatnika i dodatkowy efekt zdrowotny dla ocenianej technologii w porównaniu z wariantem podstawowym.

Największy wzrost wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- Przyjęcie 0% stóp dyskontowania dla kosztów i wyników zdrowotnych – zwiększenie ICUR o 19,8% z perspektywy NFZ i 22,8% z perspektywy wspólnej;
- przyjęcie scenariusza, iż pacjenci w ramieniu interwencji i komparatora przyjmują terapię przez 4 lata – zwiększenie ICUR o 18,6% z perspektywy NFZ i 30,0% z perspektywy wspólnej.

Największy spadek wartości ICUR w scenariuszu z RSS występował przy założeniach:

- przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy – spadek ICUR o 92,9% z perspektywy NFZ i 88,0% z perspektywy wspólnej;
- przyjęcie maksymalnych wartości użyteczności – spadek ICUR o 37,5% zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej.

Testowane parametry wraz z ich procentowym wpływem na wartość ICUR przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>2</sup> 130 002 zł

Tabela 22. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem RSS.#

Wariant analizy wrażliwości		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		ICUR [zł/QALY]	% zmiana##	ICUR [zł/QALY]	% zmiana##
wariant podstawowy		-59 667	-	-69 501	-
Alternatywny koszt ALO### – koszt za DDD	min.	-58 161^	2,52^	-70 221^	-1,04^
	max.	-58 161^	2,52^	-61 343^	11,74^
Alternatywny koszt powikłań	min.	-58 011	2,78	-67 878	2,34
	max.	-61 379	-2,87	-71 133	-2,35
Alternatywne wartości użyteczności	min.	-56 428	5,43	-65 729	5,43
	max.	<b>-82 060</b>	<b>-37,53</b>	<b>-95 586</b>	<b>-37,53</b>
Alternatywna częstość powikłań – odsetki dot. częstości wyst. powikłań	min.	-52 961	11,24	-61 649	11,30
	max.	-57 944	2,89	-67 556	2,80
Wartość początkowa HbA1c alternatywna		-57 304	3,96	-65 780	5,35
Mniejsza redukcja poziomu HbA1c dla kolejnej linii leczenia		-58 617	1,76	-68 048	2,09
<b>Okres leczenia interwencją*</b>		<b>-48 572</b>	<b>18,59</b>	<b>-48 620</b>	<b>30,04</b>
<b>Stopy dyskontowe - 0% dla wyników i kosztów</b>		<b>-47 881</b>	<b>19,75</b>	<b>-53 655</b>	<b>22,80</b>
<b>2 letni horyzont czasowy</b>		<b>-115 066</b>	<b>-92,85</b>	<b>-130 643</b>	<b>-87,97</b>

\*W analizie wrażliwości przyjęto, iż pacjenci leczeni są z zastosowaniem porównywanych schematów przez 4 lata, a następnie przechodzą do kolejnych linii terapii.

^podano dane dla scenariusza bez RSS, ze względu na brak odpowiednich obliczeń dla scenariuszy z RSS w ka kulatorze wnioskodawcy

#Wartość ICUR zaczerpnięto z modelu IMS Core, ze względu na fakt, iż w papierowej wersji analizy nie podano wartości.

##obliczenia własne analityków

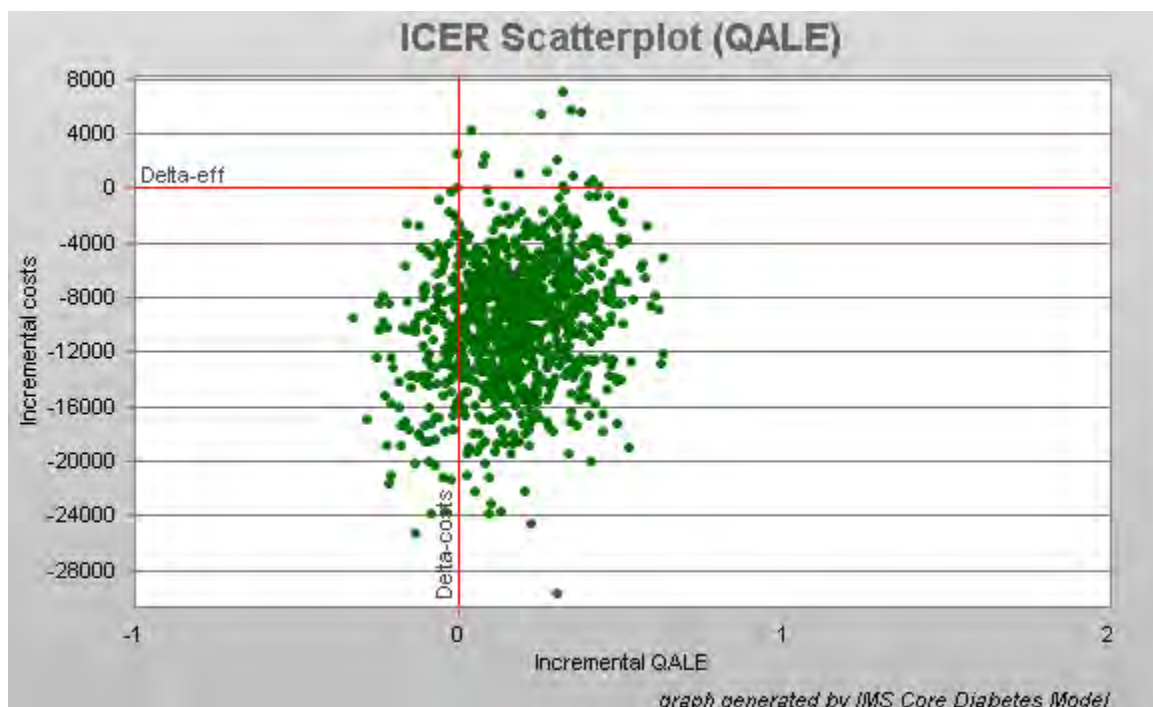
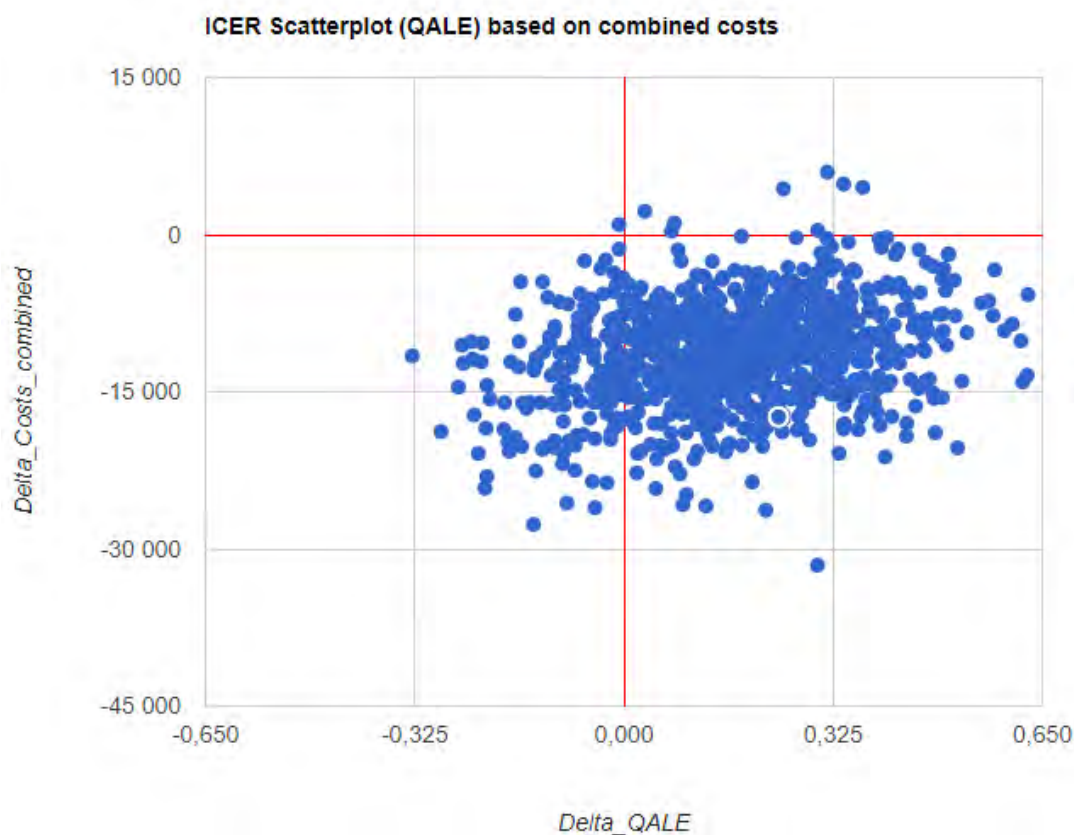
###W analizie rozpatrzono koszty skrajne alogliptyny wyznaczone na podstawie ceny mniejszego i większego opakowania.

### Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej wnioskodawcy dla porównania alogliptyny stosowanej w skojarzeniu vs NPH w skojarzeniu zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej (z RSS) można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z bardzo niskim ryzykiem, iż technologia wnioskowana zostanie zdominowana (0,2% w perspektywie NFZ i 0,1% w perspektywie wspólnej).

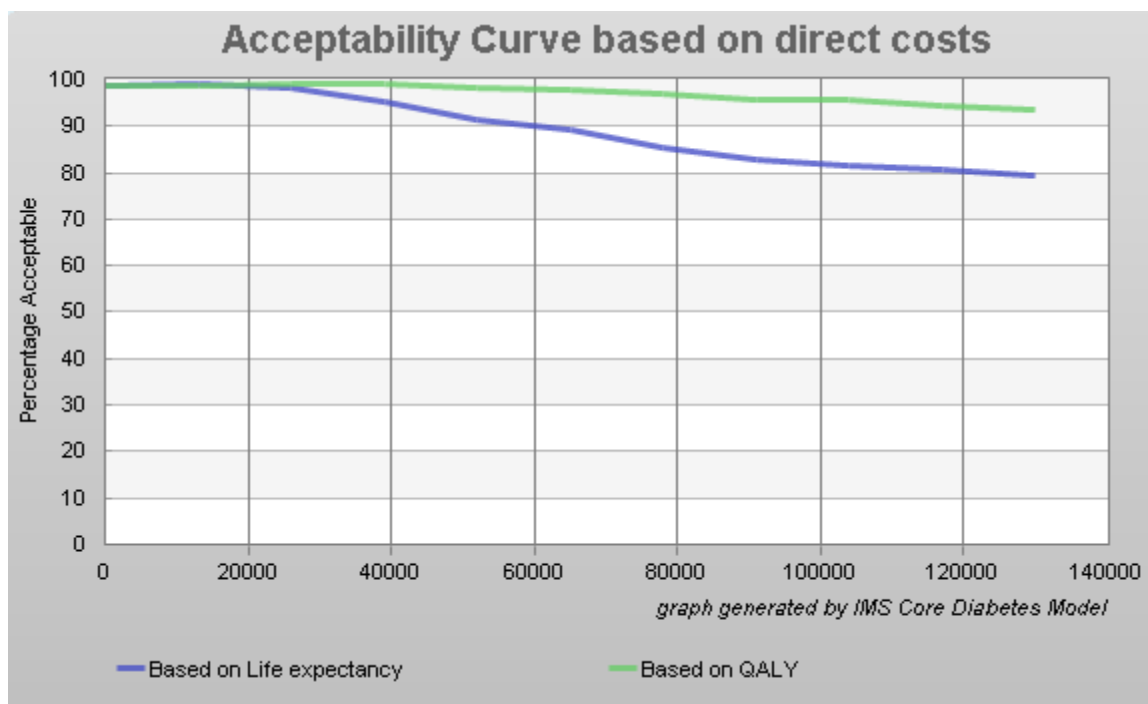
Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie z kosztami wyższymi od komparatora wynosi 1,7% w perspektywie NFZ i 0,9% w perspektywie wspólnej.

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu.

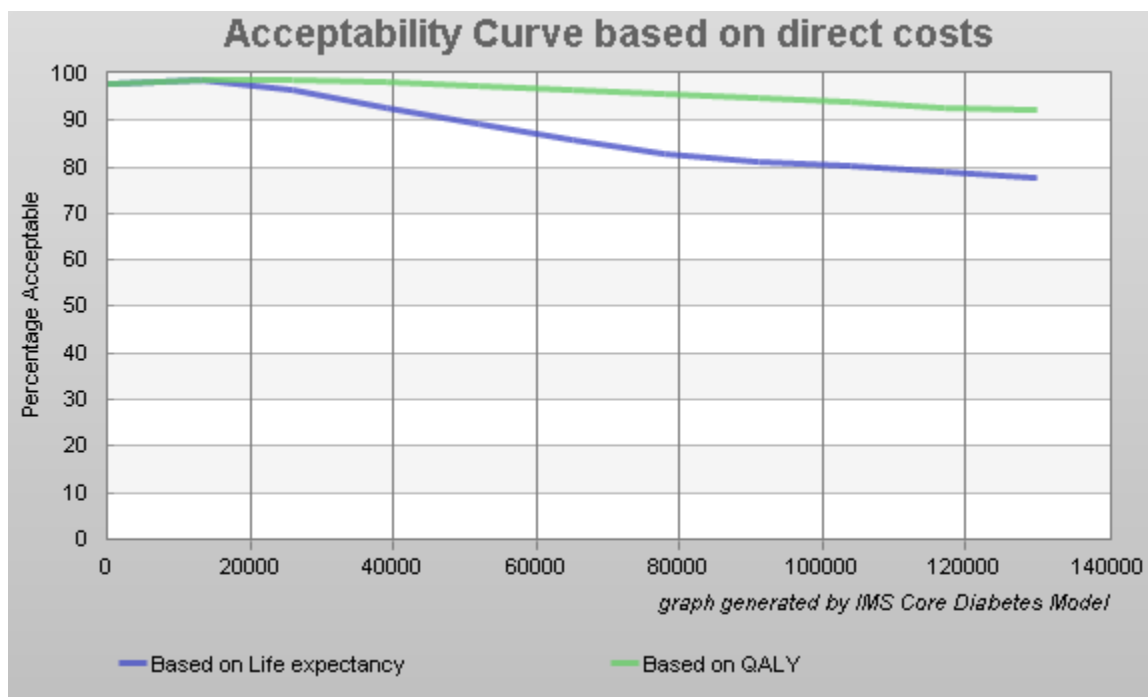
**Rysunek 4. Wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.****Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD z perspektywy wspólnej. Analiza z RSS.\***

\*Wykres pochodzi bezpośrednio z Modelu IMS Core, ze względu na fakt, iż w analizie wnioskodawcy przedstawiono wykresy odnoszące się do perspektywy NFZ zamiast perspektywy wspólnej.

Poniżej przedstawiono krzywe akceptowalności z perspektywy wspólnej i NFZ w wariacie uwzględniającym RSS wskazujące, iż stosowanie alogliptyny w skojarzeniu jest opłacalne kosztowo z prawdopodobieństwem nieznacznie niższym niż 80%.



Wykres 1. Krzywa akceptowalności – perspektywa wspólna (z RSS)



Wykres 2. Krzywa akceptowalności – perspektywa NFZ(z RSS)

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Populacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem alogliptyny została określona zgodnie z wnioskiem. Należy jednak zaznaczyć, iż przedstawione w AKL wyniki badań dotyczyły jedynie populacji pacjentów przyjmujących lek Vipidia w dawce 25 mg. Pomińto natomiast pacjentów stosujących dawkę 12,5 mg, którzy zgodnie z ChPL Vipidia stanowią populację z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Tym samym należy zauważyć, iż w AE nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności stosowania leku w dawce 12,5 mg.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/?	W AE jako technikę analityczną dla porównania ALO+OAD względem głównego komparatora jakim jest NPH+OAD wykorzystano technikę użyteczności kosztów. Wybór ten należy uznać za niezasadny, gdyż w analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie i klinicznie różnic.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca dokonał porównania technologii wnioskowanej z głównym komparatorem. Przeprowadzona analiza sieciowa nie wykazała różnic między technologiami zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Tymczasem w analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, w której wykazano wyższy efekt QALY w przypadku zastosowania wnioskowanej interwencji. Powyższy wynik analizy nie znajduje odzwierciedlenia w przeprowadzonej analizie klinicznej i należy uznać go za mało wiarygodny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (50 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie terapii produktem Vipidia stosowanym w skojarzeniu z innymi lekami doustnymi z insuliną NPH, również stosowaną w skojarzeniu.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na wykorzystanie w analizie modelu Core jego ograniczenia stanowią równocześnie ograniczenia analizy.

W analizie założono, iż pacjenci przechodzący modyfikację leczenia otrzymują dodatkowy efekt w postaci redukcji HbA1c na podstawie przeprowadzonej w AKL wnioskodawcy metaanalizie. Powyższe założenie testowano w analizie wrażliwości i zmiana powyższego parametru nie wpłynęła na wnioskowanie.

Wartości współczynnika *compliance* w analizie wnioskodawcy jest na poziomie 100%, zarówno dla terapii insuliną, jak i lekami doustnymi. *W rzeczywistości częstość dawkowania insulin najprawdopodobniej wpływa na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza, jednakże nie odnaleziono wiarygodnych źródeł dotyczących powyższych zależności.* Dlatego w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono różnic w tym parametrze.

### Komentarz analityków Agencji

Należy zauważyć, iż współczynnik *compliance* ma zasadnicze przełożenie na efekty leczenia. Konieczność regularnego stosowania insuliny i ryzyko związane z zaprzestaniem jej stosowania wpływa na wzrost *compliance* w przypadku tej terapii. Stosowanie terapii doustnych może wiązać się z większym ryzykiem pomijania dawki.

### Dodatkowe ograniczenia według analityków Agencji

Biorąc pod uwagę fakt, iż w analizie wnioskodawcy wykazano brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii ALO+OAD vs NPH+OAD zastrzeżenia budzi fakt wykonania analizy kosztów użyteczności dla tego porównania. Nadmienić należy, iż zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z sierpnia 2016 r., jeżeli w analizie klinicznej stwierdzono równorzędność kliniczną porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, należy przeprowadzić minimalizację kosztów.

W AE wnioskodawcy wskazano, iż *użytkownik ma dostęp do zakładek danych wejściowych oraz zestawu danych wejściowych, nie ma natomiast wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu, co uniemożliwia jego pełną weryfikację.* Wnioskodawca podkreślił przy tym, że *model CORE został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej przez jego autorów oraz jest systematycznie aktualizowany.* Zdaniem analityków pomimo powyższego wyjaśnienia model przedstawiony przez wnioskodawcę należy uznać za nie w pełni transparentny. Dodatkowo na stronie internetowej <http://www.core-diabetes.com> zaleca się przejście szkolenia przez użytkownika z zakresu obsługi modelu, aby móc poprawnie z niego korzystać. W związku z powyższym należy uznać, że analitycy Agencji nie mają możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń, a to wiąże się z ograniczonym wnioskowaniem na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Wnioskodawca wskazał, iż w

Oszacowania ICUR w modelu IMS Core różnią się nieznacznie od obliczeń własnych analityków (ok. 80 zł). Różnica ta nie wpływa na wnioskowanie. Model nie umożliwia prześledzenia formuł wykorzystanych w obliczeniach, stąd nie ma możliwości wnioskowania na temat źródła powstałych różnic (być może są one efektem zaokrągleń).

W analizie wnioskodawcy cena progowa została obliczona za pomocą dodatku Solver dla programu Microsoft Office Excel. Wnioskodawca nie dostarczył jednak dokumentu elektronicznego umożliwiającego weryfikację przeprowadzonych obliczeń.

W modelu IMS Core, pomimo zgłoszenia takiej uwagi w ramach wymagań minimalnych, nie dodano zakładki z wynikami analizy wrażliwości uwzględniającej koszt alternatywny alogliptyny w perspektywie NFZ z RSS. Powyższe uniemożliwia ocenę zmiany wartości ICUR przy przyjęciu minimalnego i maksymalnego kosztu alogliptyny.

## 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

### Ograniczenia według wnioskodawcy



Za dzienną dawkę leków OAD przyjęto wartość zgodną z DDD. W przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z metforminą dawka metforminy powinna pozostać niezmienną, niemniej jednak w przypadku stosowania tych leków w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Obliczenia w analizie oparto na uśrednionej dobowej dawce insuliny. Tymczasem dawkowanie insulin określa się indywidualnie.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji**

Dane wejściowe w zakresie charakterystyki populacji w dużej mierze stanowią wartości domyślne modelu CORE i pochodzą z polskich publikacji, a nie z badań przedstawionych w analizie klinicznej.

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie badania uwzględnionego w AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

W analizie wnioskodawcy przyjęto dawkowanie alogliptyny na poziomie 25 mg/ dzień. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał, iż jest to dawka określona w ChPL, natomiast

Tymczasem ekspert Agencji – dr Mariusz Dąbrowski wskazał, iż odsetek osób, u których terapia złożona z zastosowaniem metforminy i sulfonilomocznika jest bardzo mała i obejmuje m.in. pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Stąd odsetek pacjentów z niewydolnością nerek w populacji docelowej może być wyższy. Co więcej wydaje się być zasadnym uwzględnienie możliwości stosowania w tej grupie pacjentów alogliptyny w dawce 6,25 mg.

Różnice w efektywności klinicznej porównywanych technologii wynikają przede wszystkim z bezpieczeństwa stosowania kolejnych linii leczenia. Jak wskazano w danych wejściowych do modelu pacjenci stosujący ALO+OAD w następnej linii leczenia rozpoczynają terapię NPH+OAD, natomiast pacjenci z ramienia komparatora rozpoczynają insulinoterapię złożoną/ intensywną. W AKL wnioskodawcy nie wykazano jednak, aby terapia alogliptyną wpływała na opóźnienie stosowania intensywnej insulinoterapii. Wprawdzie zgodnie z opiniami ekspertów Agencji terapia alogliptyną może wpłynąć na opóźnienie konieczności stosowania insulinoterapii, niemniej, jak wskazała prof. Zozulińska-Ziółkiewicz *opóźnione, względem potrzeb wynikających z naturalnej historii cukrzycy typu 2, zastosowanie ocenianej technologii może nie dać spodziewanych efektów poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy. Zastosowanie ocenianej technologii, może w wybranych sytuacjach klinicznych niepotrzebnie opóźnić moment koniecznej intensyfikacji leczenia przeciwhiperlikemicznego z wykorzystaniem insuliny.* Informacja potwierdzająca powyższe stwierdzenie znajduje się w ChPL Vipidia, w której zaznaczono, iż produkt ten nie zastępuje insuliny u pacjentów, u których jej podawanie jest konieczne. Tym samym założenie o opóźnieniu konieczności włączenia insulinoterapii u pacjentów stosujących alogliptynę jest obciążone znaczną niepewnością.

Należy nadmienić, iż analiza kliniczna została przeprowadzona dla wyższej dawki wnioskowanego leku – 25 mg. Nie uwzględniono wartości w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności dawki 12,5 mg, która zgodnie z ChPL Vipidia wskazana jest do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

W analizie nie uwzględniono kosztu poważnego powikłania związanego ze stosowaniem alogliptyny jakim jest zapalenie trzustki. Wprawdzie w analizie klinicznej nie wykazano częstszego występowania tego zdarzenia w porównaniu z komparatorem, niemniej należy mieć na uwadze, iż jego występowanie jest również wskazywane w ChPL.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Wnioskodawca zaznaczył, iż model wykorzystany w analizie został poddany walidacji wewnętrznej przez jego autorów (Palmer 2004, Brändle 2004) a także podlega systematycznej aktualizacji.

W AE przeprowadzono również analizę konwergencji. Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny analiz ekonomicznych spełniających szersze kryteria włączenia, tj. dotyczących populacji chorych z cukrzycą typu 2, bez ograniczeń dotyczących komparatora. W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 4 publikacje spełniające kryteria włączenia. Wybrane analizy dotyczyły jednak jedynie porównania stosowania alogliptyny z innymi inhibitorami DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna i linagliptyna).

W ramach analizy nie było możliwości dokonania walidacji zewnętrznej modelu ze względu na fakt, iż brak jest długoterminowych badań oceniających skuteczność alogliptyny. Niemniej wnioskodawca wskazał, iż model podlegał testowaniu w ramach konkursu Mount Hood Challenge oraz opiera się na zaktualizowanych równaniach ryzyka, ocenionych pozytywnie w publikacji McEwan 2015.



Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wnioskodawcy informacje. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt, iż wnioskodawca nie przeprowadził analizy minimalizacji kosztów dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD, pomimo iż analiza kliniczna nie wykazała różnic między analizowanymi technologiami, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Do obliczeń wykorzystano dane pochodzące z Modelu IMS Core. Przyjęto obliczone w modelu – w scenariuszu podstawowym, koszty leków (treatment cost), natomiast dla pozostałych kosztów tj.: koszty leczenia, koszty związane z powikłaniami: sercowo-naczyniowymi, układu moczowego, owrzodzeniami, amputacją, neuropatią, powikłaniami ocznymi i hipoglikemią przyjęto na takim samym poziomie – obliczonym w modelu dla ramienia interwencji.

**Tabela 24. Wyniki CMA dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	APO+OAD bez RSS/ z RSS	NPH+OAD	APO+OAD bez RSS/ z RSS	NPH+OAD
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	-6 931/		-8 534/	

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami stosowanie ALO+OAD w miejsce terapii NPH+OAD wiąże się z mniejszymi kosztami z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

## 5.4. Komentarz Agencji

W przedłożonej analizie porównywano efektywność kosztową refundacji produktu Vipidia stosowanego w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi z insuliną NPH również stosowaną w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, iż alogliptyna jest technologią dominującą nad komparatorem. Należy jednak zaznaczyć, iż analiza ta została przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności, co nie znajduje uzasadnienia, ze względu na brak wykazania wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w AKL. Niemniej przeprowadzona przez analityków Agencji analiza minimalizacji kosztów dla tego porównania również wykazała oszczędności związane ze stosowaniem ALO+OAD w miejsce NPH+OAD zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej.

Przeprowadzone przez wnioskodawcę i analityków Agencji oszacowania charakteryzują się jednak ograniczoną wiarygodnością, ze względu na brak możliwości pełnej weryfikacji modelu IMS Core Diabetes Model.

Odnosząc się do analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej w AE wnioskodawcy pominięto również koszt związany z leczeniem poważnej reakcji niepożądanego wymiennej w ChPL Vipidia – ostrego zapalenia trzustki.

Wnioskodawca przeprowadził także analizę ekonomiczną względem innych produktów leczniczych z grupy DPP-4. Analiza kosztów użyteczności wykazała, iż stosowanie ALO+OAD jest tańsze niż stosowanie wildagliptyny i saksagliptyny w skojarzeniu z OAD. W przypadku porównania z linagliptyną alogliptyna była droższa w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS. Natomiast analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona dla porównania z sitagliptyną wykazała niższe koszty stosowania ALO+OAD.

W odnalezionych przez analityków Agencji analizach ekonomicznych wykonanych w celu wydania rekomendacji refundacyjnych również przeprowadzono porównanie alogliptyny z innymi inhibitorami DPP-4, stąd nie ma możliwości odniesienia się do różnic w założeniach i wnioskowaniu wynikających z głównego porównania przeprowadzonego w AE wnioskodawcy. Tylko 1 z odnalezionych analiz została opublikowana w pełnym tekście – Teramachi 2013. W analizie wykazano, iż stosowanie alogliptyny w dawce 25 mg jest terapią droższą od terapii sitagliptyną w dawce 50 mg i wildagliptyną w dawkach 50 i 100 mg. W analizie wykazano ponadto wyższą efektywność analizowanej interwencji w porównaniu z sitagliptyną w obu dawkach i wildagliptyną w niższej dawce 50 mg. W publikacji Wingate 2015 oceniano efektywność kosztową alogliptyny vs saksagliptyna jako terapii dodanych do metforminy. Uzyskany ICER wyniósł 309 USD/dodatкового pacjenta osiagającego cel terapeutyczny. W opracowaniu Patel 2003 wykazano zbliżoną efektywność kosztową wszystkich analizowanych leków z grupy DPP-4 (sitagliptyny, alogliptyny, saksagliptyny, linagliptyny jako terapii oddanych do metforminy), niemniej sitagliptyna stanowiła lek dominujący. W opracowaniu Pedrazzoli 2014

wykazano oszczędności związane ze stosowaniem alogliptyny w porównaniu z sitagliptyną, saksagliptyną i linagliptyną.

W 2010 r. ocenie we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą lub pochodną sulfonilomocznika w monoterapii, u których leczenie skojarzone tymi lekami nie jest wskazane i dla których insulina jest zalecaną opcją terapeutyczną, podlegał lek Onglyza (saksagliptyna). Dla ww. produktu przeprowadzono analizę kosztów użyteczności w dwóch scenariuszach. Dla porównania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą vs insulina w skojarzeniu z metforminą uzyskano QALY w wysokości 0,13, natomiast współczynnik ICUR wyniósł około 27 tys. PLN. Saksagliptyna w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika generowała wzrost QALY o 0,14 i wzrost ICUR o 24 663 PLN w porównaniu z insuliną stosowaną w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika. Powyższy inkrementalny wynik QALY w obecnej analizie jest zbliżony do wyniku uzyskanego w analizie z 2010 r. Znaczącą różnicę odnotowano natomiast dla różnicy kosztów, która częściowo wynika z wyższej ceny zbytu netto proponowanej dla leku Onglyza.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Vipidia (alogliptyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

##### Kluczowe założenia

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak produktu leczniczego Vipidia w wykazie leków refundowanych,
- nowy – umieszczenie produktu leczniczego Vipidia w wykazie leków refundowanych zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, produkt będzie dostępny dla świadczeniobiorcy za odpłatnością 30% do wysokości limitu.

Założono, że umieszczenie produktu leczniczego Vipidia w wykazie leków refundowanych spowoduje, że część pacjentów z populacji docelowej będzie stosować terapię refundowaną alogliptyną zamiast dotychczasowej terapii z udziałem insuliny NPH.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczbę chorych na cukrzycę w 2013 r. w Polsce oszacowano korzystając z danych z badania RECEPTOmetr Sequence (Zdrojewski 2015). Na podstawie Niebieskiej Księgi Cukrzycy (NKC 2013) oszacowano roczny przyrost liczby chorych na cukrzycę – 2,5%. Następnie na podstawie literatury (Nowakowski 2002, Sieradzki 2003, Tatoń 2004, Raport Cukrzyca 2014) przyjęto, że odsetek chorych na cukrzycę typu 2 wśród wszystkich chorych na cukrzycę wynosi 90%, a odsetek dorosłych pacjentów w populacji wszystkich chorych na cukrzycę 99%. Na podstawie Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (Witek 2012) oszacowano liczebność pacjentów stosujących określony rodzaj terapii. Aby określić liczebność populacji z niekontrolowaną glikemią, stosującej daną terapię posłużono się oszacowaniami z badania ARETAEUS1 (Bała 2011). Zgodnie z zaleceniami PTD za kryterium określające niewystraszająco kontrolowaną glikemię przyjęto wartość  $HbA1c \leq 7\%$ . Liczebność populacji docelowej w I roku horyzontu obliczono jako sumę liczby chorych z niewystarczającą kontrolą glikemii stosujących MET lub SU w monoterapii, przemnożoną przez odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania MET+SU, wskazany przez 2 ekspertów w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę –   Liczbę populacji docelowej w kolejnych latach uzyskano sumując pacjentów bezpośrednio spełniających kryteria refundacyjne w danym roku oraz pacjentów kontynuujących terapię skojarzoną ALO+OAD, uwzględniając przy tym odsetek dotyczący śmiertelności – 2,8% (Sieradzki

2006) oraz niepowodzenia terapii ALO+OAD (przejęcia na insulinoterapię), który został wyznaczony na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych oraz publikacji Gumprecht 2003 – [REDACTED].

Populację docelową w wariantcie minimalnym oszacowano na podstawie danych NFZ odnoszących się do liczebności populacji z cukrzycą typu 2 stosującej insulinoterapię oraz na podstawie opinii eksperta, zgodnie z którą odsetek pacjentów rozpoczynających insulinoterapię w danym roku w konsekwencji niepowodzenia MET lub SU i niemogących rozpocząć terapii MET+SU wynosi [REDACTED]. W drugim roku skumulowano nowych pacjentów oraz kontynuujących terapię, przy uwzględnieniu odsetka pacjentów przechodzących na insulinoterapię z powodu nieskuteczności ALO+OAD – [REDACTED].

Populację docelową w wariantcie maksymalnym w I roku refundacji oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających insulinoterapię oraz badania Witek 2012, z którego zaczerpnięto odsetek chorych stosujących insulinoterapię po niepowodzeniu MET lub SU. Założono, że odsetek ten jest równy odsetkowi pacjentów leczonych tymi lekami wśród wszystkich pacjentów na terapii doustnej OAD – 41,5%. W drugim roku skumulowano nowych pacjentów oraz kontynuujących terapię przy uwzględnieniu śmiertelności – 2,8% oraz odsetka pacjentów rozpoczynających insulinoterapię z powodu nieskuteczności ALO+OAD – 7,5% (średnia wartość z publikacji Gumprecht 2003).

### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie – koszty wnioskowanej interwencji ALO, koszty refundowanych produktów z grup MET, SU, koszty NPH oraz koszty dodatkowe tj. koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi oraz koszty igieł przy insulinoterapii.

Koszty ALO uzyskano od wnioskodawcy. Udział opakowań 12,5 mg i 25 mg wyznaczono na podstawie wskazanego przez eksperta klinicznego odsetka pacjentów, u których wskazane jest stosowanie mniejszej dawki. Przyjęto konserwatywnie dawkowanie równe 25 mg na dobę niezależnie od opakowania.

Wyznaczając koszty terapii MET, SU lub NPH obliczono średnie koszty DDD, które następnie przemnożono przez odpowiednie udziały produktów w danej grupie. Koszt terapii OAD oszacowano, wykorzystując średnią kosztów MET i SU przemnożoną przez odsetek stosujących dane substancje czynne w publikacji Witek 2012. Ceny produktów z grup NPH, MET, SU zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. W odpowiedzi na prośbę AOTMiT dotyczącą uwzględnienia nowego Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. wnioskodawca zestawiał ze sobą koszty komparatora z ww. Obwieszczeń MZ. Ze względu na to, że różnice w kosztach były niewielkie przez co ich aktualizacja nie wpływały na wyniki, wnioskodawca odstąpił od aktualizacji kosztów w analizie.

W celu szacowania kosztu testów paskowych obliczono średni koszt za test, a następnie przemnożono go przez odpowiedni udział. Do wyznaczenia udziałów w rynku posłużono się danymi sprzedażowymi za rok 2015 zaczerpniętymi z Komunikatów DGL. Zużycie pasków wyznaczono na podstawie zaleceń PTD (PTD 2016).

Koszty zakupu igieł jednorazowych do wstrzykiwania insuliny uwzględniono po stronie pacjenta. Średni koszt igły wyznaczono na podstawie cen dostępnych w internetowym sklepie dla diabetyków. Przyjęto zużycie 1 igły na dzień.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	15 599	29 637
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	15 599 (12 014 – 16 623)	29 637 (22 772 – 31 912)

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Vipidia wydatki NFZ zmniejszą się w pierwszym roku o ok. [REDACTED] PLN, a w drugim roku

refundacji o ok. ████████ PLN. Natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną, w pierwszym roku o ok. 1,52 mln PLN a w drugim roku o ok. 2,89 mln PLN.

**Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania wnioskodawcy (PLN)**

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	█	█	█	█
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	1 521 227	2 890 302	██████	██████

Z perspektywy wspólnej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Vipidia, uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka wydatki zwiększą się o ok. ████████ PLN w pierwszym roku, a o ok. ██████ mln PLN w drugim roku. W wariantcie bez RSS wydatki natomiast wzrosną o ok. 5,88 mln PLN w pierwszym roku, a o ok. 11,18 mln PLN a w drugim roku refundacji.

**Tabela 27 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej: oszacowania wnioskodawcy (PLN)**

Kategoria kosztów	Bez RSS		Z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	█	█	█	█
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	██████	██████
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
Koszty pozostałe	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	5 884 894	11 181 181	██████	██████

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. 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?	?	W oszacowaniach założono, że pacjenci, którzy po terapii wnioskowaną interwencją zaczną przyjmować insulinę, przerwą terapię alogliptyną. Zgodnie z opiniami ekspertów możliwe jest przyjmowanie alogliptyny w skojarzeniu z insuliną. Populacja w II roku refundacji może być tym samym niedoszacowana.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wnioskodawca uwzględnił ceny leków zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ na dzień złożenia wniosku. Analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o aktualizację danych zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ, jednak wnioskodawca odstąpił od tego, argumentując niewielkimi różnicami w kosztach, a przez to niewielkimi różnicami w wynikach analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założono, że alogliptyna przejmie udziały insuliny NPH. W zmianach w analizowanym rynku leków nie uwzględniono możliwości przejścia rynku nierefundowanych produktów DPP-4. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzasadniał takie postępowanie w następujący sposób: „Oszacowanie liczebności populacji przyjmującej leki nierefundowane wiązałoby się z przyjęciem pewnych założeń. Z uwagi na brak danych o liczbie pacjentów stosujących te leki we wnioskowanym wskazaniu jakiegokolwiek kalkulekce cechowałoby się dużą niepewnością.”
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dla dawki 12,5 mg, której to dawki również dotyczy wnioski. W BIA w wariantcie podstawowym brano jednak pod uwagę jedynie dzienną dawkę 25 mg niezależnie od opakowania zawierającego 12,5 lub 25 mg. Możliwość przyjmowania przez część pacjentów niższej dawki – 12,5 mg uwzględniono jedynie w jednym z wariantów AW. Można więc wnioskować, że założenia są zgodne z założeniami przyjętymi w analizie klinicznej i ekonomicznej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany, stąd NFZ nie posiada danych, na podstawie których można wysunąć wnioski.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku liczba opakowań przekracza o 6%-8% liczbę opakowań wynikającą z przyjętych w analizie założeń.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do założenia poziomu odpłatności wnioskowanego leku, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do uzasadnienia kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.1.2.3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości parametrów modelu, tj. liczba populacji docelowej, zróżnicowane dzienne dawkowanie ALO: 12,5 mg (15% pacjentów) lub 25 mg, otrzymanie refundacji we wnioskowanym wskazaniu dla wszystkich DPP-4.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy



### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Jednym z ograniczeń analizy wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji. W oszacowaniach populacji docelowej w drugim roku refundacji uwzględniana jest m.in. liczba pacjentów kontynuujących terapię z roku poprzedniego pomniejszona m. in. o liczbę pacjentów przechodzących na insulinoterapię (wariant podstawowy – █████). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych alogliptyna może być stosowana również w skojarzeniu z insuliną, przy okazji zmniejszając zapotrzebowanie na insulinę lub odraczając w czasie potrzebę intensyfikacji insulinoterapii. W związku z tym zakładane zużycie ALO może być niedoszacowane.

Kolejnym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność oszacowań wnioskodawcy jest fakt, że w modelu założono przejście rynku NPH, w związku z czym koszty ponoszone w scenariuszu istniejącym zawierają koszty insuliny i OAD, które są refundowane przez NFZ. W analizie nie uwzględniono przejścia rynku DPP-4, które nie są refundowane. W konsekwencji może to prowadzić do zawyżenia kosztów terapii w scenariuszu istniejącym w perspektywie płatnika publicznego (a tym samym zaniżenia w perspektywie pacjenta). W efekcie koszty inkrementalne mogą być zaniżone, co w przypadku niniejszej analizy oznacza wyższe, niż rzeczywiste oszczędności płatnika publicznego w wariantcie z RSS oraz niższe niż w rzeczywistości koszty inkrementalne w wariantcie bez RSS.

Kolejnym faktem budzącym zastrzeżenia analityków Agencji, jest obciążenie kosztami zakupu igieł pacjentów. W praktyce pacjenci otrzymują igły za darmo, a koszt ponosi producent leków. Zdaniem wnioskodawcy liczba igieł otrzymywanych przez pacjenta jest ograniczona, co jego zdaniem sprowadza się do pokrywania całkowitego kosztu igieł przez pacjenta. Takie założenie może prowadzić do zawyżenia kosztów terapii po stronie komparatora.

Należy zwrócić również uwagę na przyjęcie przez wnioskodawcę upraszczającego założenia, że koszty OAD w scenariuszu istniejącym oraz nowym są takie same. Zgodnie z ChPL Vipidia, „w związku z większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii w trakcie leczenia skojarzonego z pochodną sulfonilomocznika, insuliną lub w terapii skojarzonej z tiazolidynodionem oraz metforminą można rozważyć zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii podczas ich stosowania z alogliptyną”. Zmniejszenie zużycia OAD wpłynęłoby na zmniejszenie kosztów po stronie wnioskowanej interwencji, można zatem twierdzić, że wnioskodawca zastosował w analizie podejście konserwatywne. Z drugiej jednak strony brakuje danych na temat dokładnego zużycia OAD w populacji docelowej, przyjmującej w scenariuszu istniejącym insulinę, które w rzeczywistości również może być mniejsze niż to wynika z oszacowań wnioskodawcy.

Ponadto analitycy Agencji zwracają uwagę, że zgodnie z informacją w ChPL, przyjmowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem ostrego zapalenia trzustki, co może skutkować kosztami ponoszonymi na leczenie działań niepożądanych.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy uwzględniono następujące scenariusze: inna liczebność populacji docelowej, zróżnicowane dzienne dawkowanie ALO – 12,5 mg (15% pacjentów) lub 25 mg, otrzymanie refundacji we wnioskowanym wskazaniu dla wszystkich DPP-4.

Przy uwzględnieniu wariantu minimalnego oszacowania populacji podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji preparatu Vipidia spowoduje spadek wydatków NFZ o ok. █████ PLN w pierwszym roku oraz o ok. █████ PLN w roku drugim w wariantcie z RSS. W wariantcie maksymalnym dotyczącym wielkości populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wydatki NFZ spadną w pierwszym roku o ok. █████ PLN, a w drugim roku refundacji o ok. █████ PLN w wariantcie z RSS. W przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w wariantcie minimalnym dotyczącym szacowania populacji dochodzi do wzrostu wydatków inkrementalnych o ok. 1,71 mln PLN w pierwszym roku, a o ok. 2,22 mln PLN w drugim roku refundacji. W wariantcie maksymalnym dotyczącym liczebności populacji wartości te wynoszą ok. 1,62 mln PLN oraz ok. 3,11 mln PLN odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji.

**Tabela 29 Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ.**

Wariant analizy	Koszty inkrementalne bez RSS [PLN]		Koszty inkrementalne z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	1 521 227	2 890 302	█████	█████

Wariant analizy	Koszty inkrementalne bez RSS [PLN]		Koszty inkrementalne z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny	1 171 602	2 220 751		
Wariant maksymalny	1 621 085	3 112 138		

W przypadku pozostałych wariantów analizy wrażliwości wykazano, że w wariancie z RSS na spadek wydatków inkrementalnych wpłynie zróżnicowanie dawkowania ALO – spadek o [ ] PLN oraz o [ ] PLN odpowiednio w pierwszym oraz drugim roku refundacji. Oszczędności w tym wariancie analizy są najwyższe (w tym wyższe od wariantu zakładającego maksymalną liczebność populacji). Przy założeniu zróżnicowania dawkowania dochodzi także do najniższego wzrostu wydatków inkrementalnych w przypadku braku RSS – 0,21 mln PLN w pierwszym, a 0,40 mln PLN w drugim roku refundacji. Objęcie refundacją pozostałych produktów leczniczych DPP-4 powoduje wzrost wydatków inkrementalnych zarówno przy uwzględnieniu RSS, jak i w przypadku braku RSS. Jest to jedyny wariant analizy wrażliwości, w którym dochodzi do wzrostu, a nie spadku wydatków inkrementalnych w wariantach uwzględniających proponowany instrument dzielenia ryzyka ([ ] PLN oraz [ ] PLN odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji).

**Tabela 30 Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ.**

Wariant analizy	Koszty inkrementalne bez RSS [PLN]		Koszty inkrementalne z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	1 521 227	2 890 302		
Zróżnicowane dzienne dawkowanie ALO między pacjentami				
Refundacja pozostałych DPP-4	1 215 182	2 308 821		

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w sytuacji, w której prócz pacjentów kwalifikujących się do terapii w drugim roku, uwzględnieni są wszyscy pacjenci otrzymujący terapię w roku poprzednim, w tym także ci, którzy ze względu na niepowodzenie terapii musieli rozpocząć insulinoterapię. W analizie wnioskodawcy pacjenci ci nie byli brani pod uwagę w drugim roku refundacji. W oszacowaniach analityków przyjęto współczynnik śmiertelności taki sam jak w analizie wnioskodawcy – 2,8%, a także takie samo dzienne dawkowanie – 25 mg u wszystkich pacjentów, w tym u tych, którzy rozpoczęli insulinoterapię. Wyniki obliczeń własnych przedstawia tabela poniżej. Wyniki przedstawiono tylko dla drugiego roku, gdyż różnica w liczebności populacji, co do której analitycy mają wątpliwości dotyczy tylko drugiego roku. W wariancie z RSS oszczędności płatnika publicznego zwiększą się o ok. [ ]. W wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 237 tys. względem wartości w analizie wnioskodawcy.

**Tabela 31 Koszty inkrementalne z perspektywy NFZ w II roku refundacji – obliczenia własne.**

Wariant analizy	II rok		populacja
	bez RSS	z RSS	
Wariant podstawowy wnioskodawcy	2 890 302		29 637
Obliczenia własne	3 038 195		31 154

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili porównanie kosztów wnioskowanej technologii względem innych ocenianych przez AOTMiT leków DPP-4. Ceny innych leków z grupy DPP-4 zaczerpnięto z wniosków refundacyjnych oraz ze strony internetowej OSOZ.

Zgodnie z obliczeniami Agencji koszt z perspektywy wspólnej dla ocenianej interwencji jest niższy od kosztów pozostałych DPP-4 ocenianych przez AOTMiT we wcześniejszych latach. Warto jednak podkreślić, że zgodnie z danymi zaczerpniętymi z OSOZ średnie ceny większości ocenianych interwencji, które nie zostały objęte refundacją są niższe niż wnioskowane. W zestawieniu z tymi kosztami miesięczny koszt stosowania leku Vipidia z perspektywy wspólnej jest wyższy od kosztu miesięcznego stosowania dwóch leków – Trajenta (linagliptyna) oraz Ristaben (sitagliptyna). Wszystkie te uwagi dotyczą prezentacji leku w dawce 25 mg. Miesięczny koszt stosowania alogliptyny w dawce 12,5 mg jest wyższy od wszystkich wcześniej ocenianych interwencji zarówno biorąc pod uwagę dane z wniosków refundacyjnych, jak i dane OSOZ.

Tabela 32 Koszty miesięczne DPP-4

Oceniana interwencja	Dane na podstawie wniosków refundacyjnych				Dane na podstawie OSOZ	
	CZN	miesięczny koszt			cena opakowania	średni koszt miesięczny
		per. NFZ	per. pacjenta	per. wspólna		
VIPIDIA (alogliptyna, 25 mg, 28 tabl.)	████	████	████	████	nie dotyczy	
VIPIDIA (alogliptyna, 12,5 mg, 28 tabl.)	████	████	████	████		
TRAJENTA (linagliptyna 5 mg, 30 tabl.)	████	████	████	████	114,99	114,99
GALVUS (witagliptyna 50 mg, 28 tabl.)	████	████	████	████	84,58	181,24
GALVUS (witagliptyna 50 mg, 56 tabl.)	████	████	████	████	176,94	189,58
ONGLYZA (saksagliptyna 5 mg, 30 tabl.)	████	████	████	████	217,73	217,73
JANUVIA (sitagliptyna, 100 mg, 28 tabl.)	████	████	████	████	131,18	140,55
RISTABEN (sitagliptyna, 100 mg, 28 tabl.)	████	████	████	████	103,84	111,26

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją produktu leczniczego Vipidia (alogliptyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Vipidia w populacji docelowej w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS będzie skutkowało oszczędnościami dla NFZ – zmniejszenie wydatków płatnika publicznego o ok. █████ PLN w pierwszym roku i o ok. █████ PLN w drugim roku refundacji. W przypadku braku uwzględnienia RSS wydatki wzrosną – w pierwszym roku o ok. 1,52 mln PLN a w drugim roku o ok. 2,89 mln PLN. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił maksymalną i minimalną liczebność populacji oraz możliwość stosowania mniejszej dziennej dawki alogliptyny – 12,5 mg u niektórych pacjentów, a także ocenił wpływ objęcia refundacją innych leków z grupy DPP-4. W przypadku uwzględniania proponowanego RSS do wzrostu wydatków płatnika publicznego dochodzi tylko w przypadku objęcia finansowaniem innych produktów leczniczych DPP-4. W przypadku braku uwzględnienia RSS do wzrostu wydatków NFZ dochodzi w każdym rozważanym przypadku. Do wzrostu wydatków dochodzi także w przypadku perspektywy wspólnej niezależnie od wariantu analizy, co oznacza, że koszty leczenia alogliptyną będą wyższe dla pacjenta w porównaniu z obecnie stosowaną praktyką kliniczną.

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej. Szacując populację w II roku refundacji, założono, że część pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję w roku poprzednim będzie przechodziła na insulinoterapię z powodu niepowodzenia terapii ALO i nie będzie już stosować alogliptyny. Zgodnie z opinią ekspertów alogliptyna może być jednak stosowana również w skojarzeniu z insuliną. Założenie wnioskodawcy może skutkować nieznacznym niedoszacowaniem populacji w drugim roku. Z tego też względu analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Różnice w ponoszonych kosztach inkrementalnych nie przekraczały 237 tys. PLN.

Wątpliwości budzi także fakt obciążenia pacjentów kosztami zakupu igieł, podczas gdy pacjenci mają możliwość otrzymania igieł bezpłatnie. Należy również zwrócić uwagę, że w modelu przyjęto upraszczające założenie – koszty OAD w scenariuszu istniejącym oraz nowym są takie same.

Analitycy Agencji zwracają również uwagę, że alogliptyna może zostać wpisana do wykazu leków dostępnych bezpłatnie dla świadczeniobiorców, którzy ukończyli 75. rok życia. Koszty na refundację leków z tej listy są refundowane z budżetu państwa w ramach programu rządowego, „75+”, w związku z tym nie obciążą NFZ, i dlatego nie zostały uwzględnione w obliczeniach wnioskodawcy. Należy jednak mieć na uwadze, że mogą obciążyć budżet państwa.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vipidia (alogliptyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.



Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 04. – 05.09.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Vipidia, Nesina (nazwa handlowa leku w USA), alogliptyna. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje – francuską HAS 2014, szkocką SMC 2014, walijską AWMSG 2014 oraz szwedzką TLV 2014 oraz 1 rekomendację negatywną – kanadyjską CADTH 2015. W pozytywnej rekomendacji HAS 2014 zwrócono jednak uwagę na brak wykazania wyższości alogliptyny względem dostępnych doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz brak długoterminowej oceny bezpieczeństwa. W kanadyjskiej negatywnej rekomendacji wskazano na ograniczenia włączonego do analizy RCT oraz brak innych badań. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla leku Vipidia (alogliptyna)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii.	<p><b>Stanowisko:</b> Alogliptyna nie powinna być umieszczona na liście leków refundowanych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> RCT, na którym oparto analizę charakteryzuje się kilkoma poważnymi ograniczeniami. Brakuje innych badań. W związku z tymi ograniczeniami korzyści kliniczne interwencji w porównaniu do innych tańszych doustnych terapii są niepewne.</p> <p><b>Uwagi:</b> Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę w przypadku pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, 12,5 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek i 6,25 mg raz na dobę u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą hemodializy.</p>
HAS 2014	Leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli leki te wraz z dietą i ćwiczeniami, nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.	<p><b>Stanowisko:</b> Rekomenduje się umieszczenie alogliptyny na liście leków refundowanych oraz leków do użytku szpitalnego jako podwójnej terapii w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem oraz jako terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i insuliną.</p> <p><b>Uwagi:</b> Opakowania zawierające 28 tabletek nie są odpowiednie. Bardziej właściwe w warunkach refundacji byłyby opakowania zawierające 30, 60 i 90 tabletek.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 65%.</p> <p>W dokumencie wspomniano o braku wykazania wyższości alogliptyny względem dostępnych doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz o braku danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania alogliptyny. W związku z tym nie można mówić o zwiększeniu aktualnych korzyści klinicznych.</p>
SMC 2014		<p><b>Stanowisko:</b> rekomenduje się refundację alogliptyny w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z metforminą (podwójna terapia), gdy metformina w monoterapii wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których dodanie pochodnej sulfonilomocznika jest niewłaściwe;</li> <li>• w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (podwójna terapia), gdy sulfonilomocznik w monoterapii wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których dodanie metforminy jest niewłaściwe.</li> </ul>
AWMSG 2014		
TLV 2014		<p><b>Stanowisko:</b> Rekomenduje się włączenie produktu Vipidia do listy leków refundowanych.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. Oświadczenie lekarza: przed rozpoczęciem leczenia alogliptyną poziom HbA1c jest wyższy niż 7%; alogliptynę stosuje się w zarejestrowanym wskazaniu; poziom HbA1c będzie regularnie kontrolowany.	Nie
Belgia	100%	Zgodnie z zarejestrowanymi w Europie wskazaniami. Pacjenci > 18 r.ż.; DMT2; Pacjenci, u których nie osiągnięto wystarczającej kontroli glikemii za pomocą innego doustnego środka hipoglikemicznego w jego maksymalnej dawce lub insuliny bazalnej (NPH lub glargine) w skojarzeniu lub bez z doustnym środkiem hipoglikemicznym w jego maksymalnej dawce, oraz gdy poziom HbA1c wynosi pomiędzy 7% a 9%. Refundacja przyznawana jest maksymalnie na okres 12 miesięcy. Przedłużenie o 12 miesięcy, tylko jeśli leczenie dowiodło swej skuteczności (poziom HbA1c $\leq$ 9,0%, i nie wyższy przy rozpoczęciu leczenia). Alogliptyna nie może być refundowana w połączeniu z glitazonem, inną insuliną niż bazalna, agonistą GLP1, gliflozina, inną gliptyną. Refundacja w monoterapii jedynie u pacjentów w stadium CKD 3,4 lub 5. (eGFR <50 ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> ).	Nie
Bulgaria	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
<b>Chorwacja</b>	75%(25 mg); 90%(12,5 mg)	Zgodnie z zarejestrowanymi w Europie wskazaniami	Nie
Cypr	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Czechy	100%	Leczenie dorosłych pacjentów ( $\geq$ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii.	Nie
Dania	85%	Cukrzyca typu 2	Nie
<b>Estonia</b>	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Finlandia	100%	b.d.	Nie
Francja	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
<b>Grecja</b>	90%	Zgodnie z zarejestrowanymi w Europie wskazaniami	Nie
Hiszpania	40-100%	Leczenie dorosłych pacjentów ( $\geq$ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii	Nie
Holandia	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Irlandia	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Islandia	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Liechtenstein	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
<b>Litwa</b>	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Luksemburg	100%	b.d.	Nie
<b>Łotwa</b>	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Malta	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Niemcy	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Norwegia	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
<b>Portugalia</b>	90%	b.d.	Nie
<b>Rumunia</b>	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
<b>Słowacja</b>	95%	Leczenie dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii	Nie
Słowenia	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
Szwajcaria	100%	Wskazania Swissmedic: Vipidia wskazana jest jako lek uzupełniający do zmiany diety i ćwiczeń u pacjentów z cukrzycą typu 2: - w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub insuliną (z lub bez metforminy), jeśli nie można osiągnąć wystarczającej kontroli glikemii wyłącznie za pomocą tych leków. Refundacja BAG: W leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, wyłącznie w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub insuliną (z metforminą lub bez), jeśli poprzednio stosowane terapie wraz z dietą i zwiększoną aktywnością fizyczną nie zapewniły dostatecznej kontroli glikemii. Terapie skojarzone z lekami przeciwcukrzycowymi wymagają opinii kosztowej ubezpieczyciela zdrowotnego, po uprzedniej konsultacji z lekarzem prowadzącym.	Nie
Szwecja	0%	Nie wprowadzono do obrotu.	nd
<b>Węgry</b>	70%	b.d.	Nie
Wielka Brytania	100%	Leczenie dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli produkty te wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii	Nie
Włochy	100%	Zgodnie z zarejestrowanymi w Europie wskazaniami	Nie

\*pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 28.07.2017)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Vipidia jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 5 krajach o zbliżonym do Polski PKB – Chorwacji, Grecji, Portugalii, Słowacji i na Węgrzech. W krajach tych poziom refundacji ze środków publicznych jest zróżnicowany i wynosi od 70% na Węgrzech do 95% na Słowacji. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. W krajach, w których oceniana interwencja jest refundowana, wskazania objęte finansowaniem są

szersze niż wnioskowane. We wszystkich krajach możliwe jest dołączenie alogliptyny do insulinoterapii. W Belgii ograniczono stosowanie tego skojarzenia do insulin bazalnych.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.07.2017 r., znak PLR.4600.2115.2016.3.KWA (data wpływu do AOTMiT: 24.07.2017 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Vipidia (alogliptyna), 12,5 mg, tabletki powlekane, 28 tabletek, kod EAN 5903263900764 oraz Vipidia, tabletki powlekane, 25 mg, 28 tabletek powlekanych, kod EAN: 5903263900771.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonilomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane. Proponowana cena zbytu netto to [redacted] a deklarowany poziom odpłatności wynosi 30% i jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Vipidia nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi wynikający z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się brakiem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania. Roczna zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób, natomiast umieralność wynosi ok. 15/100 000 osób, a w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

### Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich;
- 14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny
- 15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- 16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika;
- 17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- 85.0. Hormony trzustki – glukagon.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną względem ocenianej w przedmiotowym wskazaniu wskazał insulinę NPH stosowaną w skojarzeniu z metforminą lub poch. sulfonilomocznika (komparator główny). Leki z grupy inhibitorów DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna i linagliptyna zostały uznane za komparator dodatkowy. Analitycy Agencji uznają wybór komparatora za prawidłowy. Należy jednak zauważyć, że deklarowanym przez wnioskodawcę celem stosowania alogliptyny jest odsunięcie w czasie insulinoterapii. Natomiast wg zapisów ChPL, alogliptyna nie zastępuje insulinoterapii w przypadku konieczności jej stosowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących alogliptynę z obranymi komparatorami. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej metodą MTC (*Mixed Treatment Comparison*), w której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej interwencji i komparatora głównego – insuliny NPH, a także komparatorów dodatkowych – inhibitorów DPP-4: sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny i linagliptyny. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy ALO w dawce 25 mg a głównym komparatorem – insuliną NPH, stosowanych w skojarzeniu z metforminą lub poch. sulfonilomocznika. Ich ocena porównawcza była możliwa jedynie dla okresu leczenia wynoszącego 24 – 52 tyg. W ocenie redukcji poziomu HbA1c pacjenci stosujący ALO uzyskali redukcję większą średnio o 0,25 p.p. (95% CrI: -2,00; 2,54) niż grupa leczona NPH. Natomiast w przypadku oceny odsetka pacjentów, u których osiągnięto poziom HbA1c ≤ 7%, szansa na uzyskanie docelowej wartości HbA1c w grupie ALO była mniejsza niż dla komparatora i stanowiła 82% szansy uzyskania tego wyniku w grupie NPH (95% CrI:

0,32; 2,08). W ramach porównania MTC, wnioskodawca sporządził również rankingi ocenianych interwencji na podstawie SUCRA (ang. *surface under the cumulative ranking curve*), oddzielnie dla dwóch ocenianych okresów leczenia: 24 – 52 tyg. oraz 76 – 104 tyg. dla punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności w zakresie kontroli glikemii. Oceniana interwencja zajmuje pierwsze miejsce w przypadku oceny zmiany poziomu HbA1c oraz odsetka osób osiągających HbA1c  $\leq$  7% dla dłuższego okresu, a także zmiany wartości FPG dla obydwu okresów. Dla okresu leczenia długości 24 – 52 tyg. w ramach oceny odsetka osób uzyskujących HbA1c  $\leq$  7%, pierwsze miejsce w rankingu zajęła insulina NPH + OAD. Należy zwrócić uwagę, że w przeglądzie nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność NPH po okresie 76 – 104 tyg.

Przeprowadzona analiza obarczona jest szeregiem ograniczeń, które składają się na niepewność uzyskanych wyników. Porównanie MTC przeprowadzono w oparciu o założenie, że na potrzeby metaanalizy sieciowej terapie skojarzone ALO + metformina oraz ALO + poch. sulfonilomocznika można traktować jako tę samą interwencję. Należy zauważyć, że w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uzyskano niespójne wyniki dotyczące częstości występowania hipoglikemii podczas stosowania poszczególnych terapii skojarzonych. Innym ograniczeniem, które znacząco wpływa na niepewność wyników jest rozbieżność charakterystyki populacji docelowej i kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań uwzględnionych w MTC. Jak wskazał dr Dąbrowski populacja docelowa obejmuje m.in. osoby z niewydolnością nerek, wątroby i serca, które w większości przypadków nie kwalifikowały się do udziału w badaniu. Ponadto należy zwrócić uwagę na ograniczenia wynikające z metodologii MTC, brak oceny skuteczności w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe oraz brak długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa alogliptyny we wnioskowanym wskazaniu.

Przeprowadzona analiza dotyczy jedynie dawki 25 mg. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dotyczących drugiej wnioskowanej prezentacji leku – alogliptyny w dawce 12,5 mg.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Wyniki porównawczej oceny bezpieczeństwa ALO + OAD vs NPH + OAD nie osiągnęły istotności statystycznej. Wskazują jednak, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, hipoglikemii oraz hipoglikemii innej niż ciężka była mniejsza w przypadku stosowania wnioskowanej interwencji, odpowiednio OR = 0,83 (95% CrI: 0,36; 1,90) OR = 0,09 (95% CrI: 0,00; 2,93), OR = 0,06 (95% CrI: 0,00; 2,75). Natomiast szansa na wycofanie pacjenta z udziału w badaniu ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w grupie ALO była ponad 12-krotnie wyższa niż w przypadku NPH: OR = 12,68 (95% CrI: 0,72; 562,50). W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, wnioskodawca przedstawił wyniki oceny bezpieczeństwa w ramionach obejmujących ALO, uwzględnionych w MTC oraz na podstawie innych opracowań dotyczących alogliptyny. Należy zwrócić uwagę na wyniki dotyczące częstości występowania infekcji wśród pacjentów stosujących alogliptynę (26% w badaniu Nauck 2009, 10,3% w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych w badaniu DelPrato 2014) oraz hipoglikemii (do 9,6% w leczeniu skojarzonym z gliburydem). Na stronach FDA i EMA odnaleziono ostrzeżenia związane z możliwym podniesionym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca wśród pacjentów stosujących alogliptynę. Ponadto wskazano na możliwość wystąpienia ostrego zapalenia trzustki i bólu stawów.

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

AE wnioskodawcy została przeprowadzona w celu porównania efektywności kosztowej objęcia refundacją produktu leczniczego Vipidia stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z insuliną NPH również stosowaną w skojarzeniu.

Wyniki oszacowań wnioskodawcy wskazują, iż Vipidia stanowi technologię dominującą zarówno w perspektywie NFZ, jak i w perspektywie wspólnej. Oszacowany ICUR przy uwzględnieniu RSS wyniósł ok. -58 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i ok. -68 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Oszacowany ICUR przy uwzględnieniu RSS wyniósł ok. -60 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i ok. -70 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności (130 002 zł/QALY), o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z faktem, iż dla powyższego porównania zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji, wnioskodawca dokonał oszacowania ceny progowej, przyjmując koszt najtańszego preparatu insuliny NPH. Oszacowana cena progowa przy uwzględnieniu RSS wyniosła [REDACTED]. Natomiast bez uwzględnienia proponowanego RSS cena ta w perspektywie NFZ wyniosła 842,76 zł, natomiast w perspektywie wspólnej 934,66 zł. Ze względu na brak załączenia do analiz kalkulatora umożliwiającego powtórzenie obliczeń cen progowych, nie mogą one zostać zweryfikowane. Niemniej biorąc pod uwagę obecne ceny leków wyznaczone przez wnioskodawcę ceny progowe wydają się być znacznie przeszacowane.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w analizie wnioskodawcy wykazano brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii ALO+OAD vs NPH+OAD zastrzeżenia budzi fakt wykonania analizy kosztów użyteczności dla tego porównania. W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia metoda minimalizacji kosztów.



Przeprowadzone oszacowania, dokonane na podstawie danych pochodzących z modelu wnioskodawcy wykazały, iż stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce insuliny jest tańsze o ok. 7 tys. zł w perspektywie NFZ bez uwzględnienia RSS i około 9 tys. zł w perspektywie wspólnej. Przy uwzględnieniu propozycji instrumentu dzielenia ryzyka oszczędności te są wyższe w perspektywie NFZ i wspólnej o [REDACTED]. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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

Objęcie refundacją produktu leczniczego Vipidia doprowadzi do spadków kosztów płatnika w przypadku wariantu podstawowego, minimalnego, jak i maksymalnego dotyczącego liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku zastosowania zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku uwzględnienia RSS dochodzi w każdym z wariantów do wzrostu kosztów płatnika publicznego.

Koszty płatnika spadną o ok. [REDACTED] w I roku, [REDACTED] w II roku refundacji w przypadku uwzględnienia RSS, a wzrosną o ok. 1,52 mln zł w I roku, 2,89 mln zł w II roku refundacji, nie uwzględniając proponowanego RSS.

Zidentyfikowano ograniczenia modelu wnioskodawcy wpływające na wiarygodność ostatecznych oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego, tj. obciążenie pacjentów kosztami zakupu igieł, oszacowanie liczby pacjentów w drugim roku refundacji, w którym założono, że część pacjentów otrzymujących refundowany lek w roku wcześniejszym przerwie terapię z powodu niepowodzenia i przejdzie na insulinoterapię, podczas gdy zgodnie z zapisem w ChPL wnioskowana technologia może być stosowana również w skojarzeniu z insuliną.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje (HAS 2014, SMC 2014, AWMSG 2014 oraz TLV 2014) oraz 1 rekomendację negatywną (CADTH 2015). W pozytywnej rekomendacji HAS 2014 zwrócono uwagę na brak wykazania wyższości alogliptyny względem dostępnych doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz brak długoterminowej oceny bezpieczeństwa. W kanadyjskiej negatywnej rekomendacji wskazano na ograniczenia włączonego do analizy RCT oraz brak innych badań.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny badań pierwotnych w AKL pochodzi z lipca 2016 r., natomiast wniosek został złożony w grudniu 2016 r.	TAK	-
AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W AKL nie podano informacji dotyczącej poziomu finansowania komparatorów.	TAK	Wnioskodawca zwrócił uwagę, że informacje te zostały podane w rozdziale 5.1 APD oraz w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy BIA.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Badania włączone do analizy w ramieniu komparatorów dodatkowych nie spełniają kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową. Uwaga dotyczy następujących badań: Gallwitz 2012, Haak 2012, Taskinen 2011, Chacra 2009, Jadzinsky 2009, Schemthaler 2015, Nauck 2014, Charbonnel 2006, Derosa 2012a, Hermansen 2007, Lavalle-Gonzalez 2013, Nauck 2007, Raz 2008, Derosa 2012b.	NIE	W odpowiedzi wnioskodawca stwierdził, że włączenie badań z charakterystyką populacji odbiegającą od docelowej zostało przeprowadzone w celu zapewnienia możliwości wykonania metaanalizy sieciowej.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie jako komparatora nie uwzględniono terapii złożonej zawierającej akarbozę. Jako komparatory dodatkowe pominięto natomiast inne nierefundowane technologie oprócz DPP-4 – leki z grupy GLP-1 i SGLT-2. W związku z tym nie zostały spełnione również następujące wymagania: § 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia, § 4. ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia § 5. ust. 2 pkt 1 a, b Rozporządzenia, a także pozostałe zapisy § 5. ust. 2 pkt 2, 3, 4, 5 Rozporządzenia.	TAK	Wnioskodawca w odpowiedzi wskazał, że zgodnie z wytycznymi PTD 2017 akarboza nie stanowi opcji terapeutycznej we wnioskowanej populacji.
Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia). Pominięto informacje dotyczące podawania leku Vipidia w dawce 12,5 mg.	NIE	Pominięcie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa alogliptyny w dawce 12,5 mg wnioskodawca umotywował odmienną charakterystyką pacjentów w badaniach wykorzystanych w AKL względem populacji, która zgodnie z ChPL powinna stosować niższą dawkę alogliptyny. Należy wskazać, że po złożeniu przez wnioskodawcę uzupełnień, AKL nie przedstawia dowodów skuteczności i bezpieczeństwa alogliptyny w dawce 12,5 mg.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Vipidia w dawce 12,5 mg.	NIE	
Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przedstawiona w licznych wariantach, nie wskazując wariantu podstawowego.	?	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej nie zaznaczył odrębnie scenariusza, który został wybrany jako podstawowy, niemniej biorąc pod uwagę zapisy APD i AKL można uznać, iż wariant podstawowy został wskazany.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Dokument elektroniczny dołączony do analizy ekonomicznej nie umożliwia w prosty sposób weryfikacji obliczeń zarówno w analizie podstawowej, jak i analizie wrażliwości. Nie ma w nim możliwości edycji formuł i powiązań między wartościami. W szczególności niemożliwa jest weryfikacja włączonych do modelu danych kosztowych oraz przyjętej redukcji ryzyka względem komparatora.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przyznał, że model Core nie umożliwia wglądu w strukturę obliczeniową i ingerencję w sposób działania modelu. Wskazał stronę internetową z informacjami dotyczącymi jego walidacji.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Do modelu IMS Core nie dodano zakładki z wynikami analizy wrażliwości uwzględniającej koszt alternatywny alogliptyny w perspektywie NFZ z i bez RSS.</p>	?	<p>Wnioskodawca wskazał miejsce, w którym znajdują się wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej koszt alternatywny alogliptyny w perspektywie NFZ z i bez RSS, jednak analitycy Agencji nie zidentyfikowali jednego z wariantów.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Nie podano wyjaśnienia dla przyjęcia założeń modelu IMS Core. Co więcej nie podano źródeł danych, na podstawie których dokonano założeń w powyższym modelu. Ponadto, nie podano danych wejściowych wykorzystanych do obliczeń średnich cen za punkt w ramach oszacowania kosztu świadczenia.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p>W modelu elektronicznym nie dokonano obliczeń ceny progowej. Podano jedynie wyniki w wersji papierowej analizy. Natomiast w wersji papierowej analizy nie podano wartości ICUR, które zostały oszacowane w modelu.</p>	?	<p>Wnioskodawca podał jedynie wzory, którymi posłużył się w celu dokonania oszacowań. Nie przekazano wersji elektronicznej obliczeń.</p>
<p>W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, nie przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej zamiast wartości ICUR/ICER (§ 5. ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>AE dla porównania ALO vs NPH powinna zostać przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów ze względu na brak wykazania różnic w wynikach w AKL, tymczasem przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (brak spójności z wynikami analizy klinicznej).</p>	NIE	<p>Nie przeprowadzono obliczeń metodą minimalizacji kosztów.</p>
<p>Analiza wpływu na budżet (BIA) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W oszacowaniu populacji nie uwzględniono liczebności populacji przyjmującej leki nierefundowane.</p>	?	<p>Wnioskodawca uzasadnił takie postępowanie brakiem danych. Przyjęcie jakichkolwiek założeń oceniono jako obciążone zbyt dużą niepewnością.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Brak wariantu, w którym uwzględniono refundację wnioskowanej interwencji w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75. roku życia. Na liście tej znajdują się metformina i insuliny bazowe, stąd istnieje prawdopodobieństwo wprowadzenia na listę leków refundowanych w tej populacji również leku Vipidia. Taka możliwość powinna zostać uwzględniona w dodatkowym wariantcie oszacowań.</p>	?	Wnioskodawca uznał, że perspektywa płatn ka publicznego jest jednoznaczna z perspektywą NFZ, natomiast projekt 75 + jest finansowany z dotacji z budżetu państwa.
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia), natomiast analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy wrażliwości należy uwzględnić, że część pacjentów pomimo rozpoczęcia terapii insuliną będzie stosować alogliptynę oraz faktu, iż pacjenci otrzymują igły do penów bezpłatnie.</p>	?	Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko odnośnie minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań, przedstawione w pierwotnej wersji BIA. Zdaniem wnioskodawcy, proponowane warunki refundacji uniemożliwiają refundację alogliptyny stosowanej w skojarzeniu z insuliną.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Informacje wstępne:

Wnioskodawca nie załączył informacji o konfliktach interesów ekspertów biorących udział w przygotowywaniu raportu.

### Analiza problemu decyzyjnego:

Ze względu na przewlekły charakter cukrzycy i dożywotnią konieczność farmakoterapii, okres obserwacji w badaniach włączonych w ramach oceny bezpieczeństwa może nie być wystarczająco długi do oceny przewlekłego stosowania wnioskowanej interwencji (26 – 106 tyg.).

### Analiza kliniczna:

Zgodnie z wytycznymi w celu zidentyfikowania wszystkich badań dotyczących wnioskowanej interwencji należy dokonać przeszukania rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Jak podaje wnioskodawca, w trakcie prac nad AKL, przeszukano jedynie bazę clinicaltrials.gov.

### Analiza ekonomiczna:

Model ekonomiczny nie umożliwia zweryfikowania oszacowań w prosty sposób: Wyjaśnienie: przedstawiony IMS Core Diabetes Model uniemożliwia powtórzenie w prosty sposób przeprowadzonych obliczeń, ze względu na ograniczenia techniczne.

Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD nie pochodzą w pełni z AKL. Wyjaśnienie: W analizie uwzględniono opóźnienie włączenia terapii insuliną u pacjentów stosujących alogliptynę.

Nie zastosowano prawidłowej techniki analitycznej Wyjaśnienie: Zgodnie z Wytycznymi dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów.

W modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

W analizie nie było możliwości przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

### Analiza wpływu na budżet:

Populacji nie została określona prawidłowo. Wyjaśnienie: oszacowanie populacji w II roku może być obciążone błędem ze względu na wykluczenie pacjentów, którzy po niepowodzeniu terapii w I roku zaczną stosować insulinoterapię.

Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego/pacjenta. Wyjaśnienie: w kosztach ponoszonych obecnie przez płatnika publicznego oraz pacjenta nie uwzględniono leków DPP-4.

Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

## Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bosi 2007 Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin *Diabetes Care*. 2007; 30(4): 890 - 895
- Cheng 2016 Cheng W, Pan Y, Xu Q Combined use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin reduces blood sugar level and improves pancreatic islet +/- cell function in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9(11): 20624 – 20632
- Craddy 2014 Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther* 2014; 5:1-41
- DeFronzo 2012 DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(5): 1615 – 1622
- Del Prato 2014 Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(12): 1239 – 1246
- Derosa 2012b Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Cicero AF, Maffioli P Vildagliptin added to metformin on beta-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients *Diabetes technology & therapeutics*. 2012; 14: 475 - 484
- Derosa 2012b' Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Maffioli P Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(18): 2581 - 2591
- Derosa 2013 Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF, Maffioli P Evaluation of the positive effects on insulin-resistance and beta-cell measurements of vildagliptin in addition to metformin in type 2 diabetic patients *Pharmacol Res*. 2013; 73: 20 - 26
- Esposito 2014 Esposito K, Chiodini P, Capuano A et al. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors. *Endocrine* 2014; 46:43-51
- Esposito 2015 Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open* 2015;5:e005892
- Forst 2015 Forst T, Koch C, Dworak M Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(6): 1079 - 1084
- Garber 2008 Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbj+Ârnsdottir S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(11): 1047 - 1056
- Nauck 2009 Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study *Int J Clin Pract*. 2009; 63(1): 46 – 55
- NICE 2013 Type 2 diabetes: alogliptin. Evidence summary. 21 May 2013: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm20>
- Pratley 2009 Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(2): 167 – 176
- Rehman 2016 Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, Buisson M, Archambault P, Pouchain D, Vaillant-Roussel H, Gueyffier F, Faillie J-L, Perault-Pochat M-C, Cornu C, Bousageon R. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab* 2016; 43(1): 48-58
- Wang 2016 Wang T, Wang F, Zhou J, Tang H, Giovenale S Adverse effects of incretin-based therapies on major cardiovascular and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32(8): 843 – 857
- White 2013 White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327-35
- White 2016a White WB, Wilson CA, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Heller SK, Mehta CR, Nissen SE, Zannad F, Kupfer S Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and major cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus treated with the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin *Hypertension*. 2016; 68(3): 606 – 613
- White 2016b White WB, Kupfer S, Zannad F, Mehta CR, Wilson CA, Lei L, Bakris GL, Nissen SE, Cushman WC, Heller SR, Bergenstal RM, Fleck PR, Cannon CP Cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndromes from the EXAMINE trial *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1267 – 1273
- Yang 2016 Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 391-404

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AACE-ACE, 2017 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary.



ADA, 2017 Cefalu WT. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care. The Journal of Clinical and Appied Research and Education 2017; January 2017 Volume 40, Supplement 1

ADS, 2016 Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Colagiuri, S Zoungas S. Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. Updated November 2016.

AWMF 2014 Nationale VersorgungsLeitlinie, Therapie des Typ-2-Diabetes. Zuletzt geändert: November 2014. AWMF-Register:Nr.: nvl-001g. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

AWMSG 2014 All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 2914: alogliptin (Vipidia) 6.25 mg, 12.5 mg and 25 mg film-coated tablets. October 2014

CADTH 2015 [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0368\\_Nesina\\_Jan-19-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0368_Nesina_Jan-19-15.pdf), dostęp: lipiec 2017 r.

CJD 2013 A Publication of the Professional Sections of the Canadian Diabetes Association. April 2013. Vol 37, suppl. 1

HAS 2014 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/vipidia\\_version\\_anglaise\\_ct13552.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/vipidia_version_anglaise_ct13552.pdf), dostęp: lipiec 2017 r.

IDF 2017 International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2, Diabetes In Primary Care, 2017. [www.idf.org/managing-type2-diabetes](http://www.idf.org/managing-type2-diabetes)

NICE 2017 National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015. Last updated May 2017

Prescrire 2015 Glucose lowering treatment of type 2 diabetes. Prescrire Int. May 2015/Volume 24N

PTD, 2017 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2017; tom 3 (Supl. A).

RACGP 2016 The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes – 2016–18. Melbourne, 2016.

SIGN 2014 Management of diabetes, A national clinical guideline. Healthcare Improvement Scotland. Last updated 2014

SMC 2014 [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alogliptin\\_Vipidia\\_Resubmission\\_FINAL\\_August\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alogliptin_Vipidia_Resubmission_FINAL_August_2014_for_website.pdf), dostęp: lipiec 2017 r.

TLV 2014 [https://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2014/bes140401-vipidia.pdf](https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2014/bes140401-vipidia.pdf), dostęp: lipiec 2017 r.

#### Analiza ekonomiczna

Andel 2008 Andel M, Grzeszczak W. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). Journal compilation © 2008 Diabetes UK. Diabetic Medicine, 25, 1195–1203.

Bagust 2005 Bagust A., Beale S., Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. Health Economics 2005, 14: 217-230

Bajkowska-Fledziukiewicz 2009 Bajkowska – Fledziukiewicz A., Mkołajczyk – Swatko A., Cypryk K., Przewlekłe powikłania w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Przegląd menopauzalny 2009, 3: 170-174

Baudet 2014 Beaudet A, Clegg J., Thuresson P.-O., Lloyd A., McEwan P., Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. Value in Health 2014 17: 462-470

Brändle 2004 Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. Current Medical Research and Opinion. Volume 20, 2004 - Issue sup1, s1-s3.

Clarke 2002 Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type2 diabetic patients using the EQ-5D(UKPDS62). Med Decis Making 2002;22:340–9.

Currie 2006 Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. Curr Med Res Opin 2006;22:1523–34.

Jankowski 2011 Jankowski M, Bała M. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland – are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2011; 121 (11).

Kinalska 2004 Kinalska I. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 1, 1–8.

McEwan 2015 McEwan Philip, Ward Thomas, Bennett Hayley, Bergenheim Klas; Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model; Cost Eff Resour Alloc (2015) 13:12.

Palmer 2004 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. Curr Med Res Opin. 2004 Aug;20 Suppl 1:S27-40.

Patel 2003 Patel D. Cost-effectiveness of alogliptin in type 2 diabetes mellitus: a payer perspective. Pharmacotherapy vol. 333, 10, 2013.

Pedrazzoli 2014	Pedrazzoli M. Assessment of The Economic Value Of Dpp-4 Inhibitor Alogliptin Compared With Sitagliptin, Saxagliptin, And Linagliptin. Value in Health 17 (2014) A323 – A686.
Szmurło 2010	Szmurło D., Schubert A., Kostrzewska K. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2011; 121 (10)
Teramachi 2013	Teramachi H., Ohta H., Tachi T., Toyoshima M., Mizui T., Goto C, Tsuchiya. Pharmacoeconomic analysis of DPP-4 inhibitors. T.Pharmazie. 2013 Nov;68(11):909-15.
Wasserfallen 2004	Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. Nephrol DialTransplant 2004;19:1594–9.
Wingate 2015	Wingate L.T., Oishi T.S., Shubar Ali N.S., A Cost-effectiveness Analysis of Alogliptin In Comparison to Saxagliptin Howard University, Washington, DC, USA
Witek 2012	Witek P, Wołkow P. The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, nr

#### Analiza wpływu na budżet

Bała 2011	Bała M. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. Pol Arch Med Wewn. 2011; 121 (1-2): 7-17.
ChPL Vipidia	Charakterystyka Produktu leczniczego Vipidia.
Gumprecht 2003	Gumprecht J, Grzeszczak W. Zasady insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2. Przew Lek 2003, 6, 5, 10-14.
NKC 2013	Koalicja na rzecz walki z cukrzycą. Niebieska księga cukrzycy. Warszawa, 21 listopad 2013.
Nowakowski 2002	Nowakowski A., Epidemiologia cukrzycy, Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 181-185
Raport Cukrzyca 2014	Raport cukrzyca. Epidemia XXI wieku. Śląski Urząd Wojewódzki w Katowicach. Wydział Nadzoru nad Systemem Opieki Zdrowotnej. Oddział Analiz i Statystyki Medycznej. Katowice 2014 r.
Sieradzki 2003	Sieradzki J., Grzeszczak W., Kasperska-Czyżyk T., Szczepański M., Badanie DINAMIC 2: cele, założenia i metodyka (I), Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 2, 97-102
Sieradzki 2006	Sieradzki J. Cukrzyca (Tom 1 i 2). Via Medica, Gdańsk 2006.
Tatoń 2004	Tatoń J., Intensyfikacja leczenia insuliną cukrzycy typu 2: rewizja celów, zasad i metod, ukierunkowana na prewencję powikłań, Przewodnik Lekarza 2004, 16-38
Zdrojewski 2015	Zdrojewski T. Wyniki badania RECEPTometr Sequence. Europejska Sieć na rzecz Zmian w Polityce Zdrowotnej Dotyczącej Cukrzycy. ExPAND 2015.

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vipidia (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków, listopad 2016 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Vipidia (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków, listopad 2016 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Vipidia (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków, listopad 2016 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Vipidia (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków, grudzień 2016 r.
- Załącznik 5. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Vipidia w odpowiedzi na uwagi prezesa AOTMiT zawarte w piśmie OT.4350.14.2017.AKJ.JW.3.