



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.14.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

..... *Monika Włobkiewicz*

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK! 17.10.2017 

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
rozdz. 3.1.2.3, str. 12.	<p><u>AWA: „Wg wyników badania EXAMINE (...), alogliptyny nie powinno się stosować w niewydolności serca.”</u></p> <p>W dokumentach z zakresu oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji przygotowanych na potrzeby niniejszego wniosku (AKL i Uzupelnienie do raportu HTA): „Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ALO a PL w przypadku wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów otrzymujących standardowe leczenie cukrzycy typu II i ostrego zespołu wieńcowego. Z badania wynika, że alogliptyna jest dobrym i bezpiecznym rozwiązaniem dla pacjentów z cukrzycą typu II z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.” (Analiza kliniczna (AKL): rozdział 5.6.2, str. 74 - Wnioski z badania EXAMINE (w oparciu o White 2013)) oraz „Porównywalne wyniki w ocenie wystąpienia zgonu spowodowanego zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zawału serca niezakończonym zgonem, czy udaru niezakończonym zgonem pomiędzy ALO i PL (...) Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz niewydolność serca wystąpił u 6,8% pacjentów w grupie ALO i u 7,2% pacjentów w grupie PL, u stosujących inhibitory ACE. Podsumowując, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie tych punktów końcowych w populacji pacjentów z cukrzycą typu II stosujących inhibitory ACE.” (Aneks do zlecenia 96/2017: rozdział 5., str. 32)</p> <p>Wnioskowanie o wynikach badania EXAMINE zamieszczone w AWA, dotyczące przeciwwskazań do stosowania alogliptyny w subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca, jest zatem nieuzasadnione.</p>
rozdz. 4.1.1, tabela 11. (wiersz - punkty końcowe), str. 31.	<p>Autorzy przedłożonej AKL wskazali jednoznacznie, iż: „Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.” (AKL: rozdział 8.1., str. 83.)</p> <p>W rzeczywistości autorzy AKL na etapie wyszukiwania dostępnych dowodów naukowych nie zawężali wyników wyszukiwania do określonego zestawu punktów końcowych, tj. potencjalne próby kliniczne, który niosłyby ze sobą informacje dotyczące jakości życia i/lub przeżycia również zostałyby uwzględnione. Błąd zestawienia uwzględnianych punktów końcowych, zamieszczonych w tabeli 11 AWA (w oparciu o AKL) ma charakter edytorski.</p>
rozdz. 4.1.1, tabela 11. (wiersz – typ badań), str. 31.	<p>Autorzy przedłożonej AKL wskazali, iż: „Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej.” (AKL: rozdział 8.1., str. 83.) oraz „Nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa była by ocena efektywności praktycznej” (AKL: str. 8.)</p> <p>W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby AKL uwzględniano wszystkie typy badań oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji, w tym badania pragmatyczne. Badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną nie odnaleziono.</p>
rozdz. 4.1.3.2., tabela 13., str. 39 oraz akapit 1 i 2. str. 40.	<p>W wyniku ponownej oceny jakości badań, w przypadku większości domen narzędzia Cochrane Collaboration, wnioskodawca podtrzymuje pierwotnie sporządzoną ocenę. Zmiany oceny dokonano jedynie w trzech przypadkach (badania Nauck 2009, Bosi 2007, Forst 2015). Szczegółowe zestawienie ponownej oceny uwzględnionych badań wraz z argumentacją przedstawiono w załączniku 1.</p> <p>Różnice oceny jakości badań włączonych do przeglądu pomiędzy oceną wnioskodawcy oraz analityków Agencji, wynikają z odmiennej interpretacji nie tylko opisów zamieszczonych w uwzględnionych badaniach, ale także narzędzi służących do oceny tj. wg metody Cochrane Collaboration oraz Jadad. Nie wpływa to na wnioski</p>

	<p>przedstawione w ramach AKL.</p> <p><u>ALO+metformina i ALO+poch. sulfonilomocznika jako ta sama interwencja</u> Założenie przyjęte na potrzeby analizy, o podobieństwie terapii skojarzonych ALO+MET oraz ALO+SU, było uzasadnione brakiem dostępnych dowodów naukowych pozwalających na przeprowadzenie porównań z uwzględnionymi komparatorami, w podziale na ALO+MET oraz ALO+SU. Dzięki ww. założeniu możliwe były kalkulacje i wnioski w oparciu o analizę sieciową dla wnioskowanego wskazania. Warto również podkreślić, iż takie podejście wpisuje się w ogólnie przyjętą (widoczną w wielu przeglądach systematycznych (także z metaanalizą badań) oraz w opracowaniach wtórnych) konwencję zestawiania dostępnych badań w cukrzycy, umożliwiającą przeprowadzanie porównań efektywności różnych substancji czynnych także w terapiach skojarzonych, w których doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) traktowane są wielokrotnie jako jedna szeroka grupa leków o zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwie działania.</p> <p><u>Niespójność wyników dotyczących występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych ALO+MET lub ALO+SU</u> W badaniu <i>Pratley 2009</i>, w którym podawano ALO+SU (gliburyd) wystąpienie epizodów hipoglikemii raportowano u 9,6% pacjentów, natomiast w próbach klinicznych w ramach, których stosowano terapię skojarzoną ALO+MET (<i>Del Prato 2014, DeFronzo 2012 oraz Nauck 2009</i>), częstość hipoglikemii notowano na poziomie 0-1,5%. Wnioskowanie na temat obniżonej wiarygodności analizy w związku z różnicami w ww. odsetkach wynikających jedynie z zastosowanej terapii może być obarczone błędem. Podłoża rozbieżności przedstawionych wyników należy także szukać w różnicach metodologicznych i klinicznych porównywanych badań oraz włączonych populacji. Badanie <i>Pratley 2009</i> jest stosunkowo nielicznym, jak na omawianą jednostkę chorobową, eksperymentem (N w grupie ALO+SU wynosiła 99 pacjentów), szczególnie w porównaniu dla danych z ramienia ALO+MET (łączna liczebność z 3 ww. badań wynosiła ponad 1200 pacjentów). W związku z powyższym dane z badania <i>Pratley 2009</i> można uznać za nie w pełni reprezentatywne. Zatem założenie, przyjęte na potrzeby MTC, o podobieństwie ALO+MET i ALO+SU, mimo ograniczeń jakie za sobą niesie, jest uzasadnione.</p> <p><u>Różnice pomiędzy charakterystyką populacji z badań włączonych do przeglądu a charakterystyką populacji wnioskowanej</u> Celem umożliwienia przeprowadzenia analizy sieciowej do analizy włączono badania, w których populacja mogła być poszerzona względem docelowej, przy czym w dyskusji AKL na str. 84-85 omówiono szczegółowo zgodność populacji z docelową i ewentualne jej rozbieżności. Dodatkowo wszelkie ograniczenia przeglądu systematycznego, uwzględniające rozbieżności pomiędzy populacją w badaniach, a populacją docelową zostały również omówione w rozdziale 7 AKL. Należy jednak pamiętać, że próba przeprowadzenia analizy pośredniej z wszystkimi wybranymi komparatorami, choć została wykonana w poszerzonej populacji (pacjentów nieleczonych wcześniej, starszych) i w konsekwencji obarczona większą heterogenicznością badań, umożliwiła usytuowanie analizowanej interwencji pod względem efektywności klinicznej względem komparatorów zarówno tych podstawowych jak i dodatkowych. W przeciwnym razie, przy rygorystycznym podejściu do kryteriów populacji docelowej przeprowadzenie analizy pośredniej metodą MTC byłoby niemożliwe. Zatem niemożliwe byłoby wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków porównawczych z komparatorami. W związku z powyższym należy uznać, że wyniki przedstawione w analizie opracowano na podstawie najlepszych dostępnych dowodów klinicznych.</p> <p><u>Brak dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa alogliptyny w dawce 12,5 mg</u> Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Vipidia zalecana dawka alogliptyny stosowanej u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy to 25 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) należy podawać połowę zalecanej dawki alogliptyny (12,5 mg raz na dobę). Redukcja dawki we wskazanej populacji konieczna jest w celu utrzymania narażenia ogólnoustrojowego na alogliptynę podobnego do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (ChPL Vipidia). Na podstawie przedstawionej w analizie opinii eksperta medycznego należy przyjąć, że taka potrzeba wystąpi u nie więcej niż 15% pacjentów. Wszystkie zidentyfikowane badania, w których poddano analizie skuteczność i</p>
--	---

rozd. 4.3., str.49

	<p>bezpieczeństwo leku Vipidia w dwóch dawkach 25 mg i 12,5 mg (<i>DeFronzo 2012, De/Prato 2014, Nauck 2009, Pratley 2009</i>) obejmowały pacjentów w populacji ogólnej. W związku z faktem, iż żadne z badań włączonych nie dostarcza informacji dotyczących stosowania alogliptyny w dawce 12,5 mg w subpopulacji chorych z zaburzeniami czynności nerek (zgodnie ze wskazaniem z ChPL) wszelkie informacje dotyczące tej grupy pacjentów zostały pominięte, gdyż nie stanowiły przedmiotu analizy (<u>dawkowanie 12,5 mg/dobę w populacji ogólnej nie jest zgodne z zalecanym w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym</u>).</p> <p>W związku z powyższym w AKL przedstawiono wyniki jedynie dla dawki 25 mg, co zgodne jest z kryteriami włączenia dotyczącymi analizowanej interwencji. Analizy AE i BIA oparto na założeniu, że skuteczność leczenia w przypadku przyjmowania dawki dobowej wynoszącej 12,5 mg jest taka sama, jak w terapii dawką dobową wynoszącą 25 mg.</p> <p>Należy zauważyć, że podobny problem związany z brakiem badań dla mniejszej dawki leku dotyczył produktu Pradaxa (zlecenie nr 226/2014) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Niemniej jednak lek uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji i jest refundowany (oba opakowania) we wnioskowanym wskazaniu.</p>
<p>rozd. 3.6, str. 29; rozd. 5.1.2, str. 52</p>	<p>W analizie weryfikacyjnej przedstawiono jedynie dane dotyczące porównania ALO+OAD vs NPH+OAD (główne porównanie). W opracowaniu nie zamieszczono wyników analiz HTA dla porównania ocenianej interwencji z innymi lekami z tej samej grupy (inhibitory DPP-4). Leki te, nie podlegają refundacji, jednakże zostały uznane za odpowiednie komparatory i uzyskały pozytywną opinię w zakresie objęcia ich refundacją. Zatem ocena efektywności klinicznej i kosztowej interwencji na tle pozostałych gliptyn ma znaczenie dla całego procesu refundacyjnego.</p>
<p>rozd. 5.3.1, str.60; rozd. 5.3.4, str. 62</p>	<p>Analitycy Agencji uznali, że zastosowany model CORE nie jest w pełni transparentny, a to wiąże się z ograniczonym wnioskowaniem na podstawie uzyskanych w analizie wyników.</p> <p>Ze względu na właściwości użytego modelu, nie jest możliwe sprawdzenie jego struktury obliczeniowej i sposobu jego działania. Niemniej jednak model IMS CORE Diabetes Model jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy oraz był wielokrotnie analizowany w Agencji (AWA Invokana, AWA Levemir, AWA Lantus, AWA Victoza), gdzie oceniony został jako wiarygodny.</p> <p>W analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Lantus (Nr: AOTM-OT-4350-22/2014) analitycy oceniając model wnioskodawcy stwierdzili, że: <i>„Wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnątrz jak i zewnątrz niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu.”</i></p> <p>Dodatkowo w odnalezionej publikacji McEwan 2014, w której przeprowadzono walidację powyższego modelu, stwierdzono iż jest to wiarygodne narzędzie do przewidywania konsekwencji stosowania danych technologii medycznych w kontekście decyzji refundacyjnych.</p> <p>W związku z powyższym wyniki analizy ekonomicznej można uznać za wiarygodne, a podejście Agencji do modelu CORE za niekonsekwentne.</p>
<p>rozd. 5.3.1, str.60; rozd. 5.3.4, str. 62</p>	<p>Agencja uznała, że zastosowana w analizie ekonomicznej technika analityczna nie znajduje uzasadnienia.</p> <p>W aktualnym modelu leczenia chorych z cukrzycą typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu monoterapii OAD (MET lub SU) z przeciwwskazaniami do zastosowania drugiego leku doustnego o odmiennym mechanizmie działania (SU lub MET) rozpoczyna się insulinoterapię. W przypadku uzyskania refundacji, alogliptyna zostanie zastosowana przed insuliną i będzie dodatkową linią leczenia (dodatkowa terapia w ścieżce terapeutycznej). Zastosowanie alogliptyny w leczeniu cukrzycy pozwoli na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia insulinoterapii, czego odzwierciedleniem są uzyskane dodatkowe korzyści zdrowotne. A zatem wybór techniki analitycznej (analiza użyteczności kosztów) jest poprawny i ma swoje uzasadnienie.</p>
<p>rozd. 5.3.4, str. 62; rozd. 6.3.1, str. 68</p>	<p>Zgodnie z opinią analityków Agencji w analizach pominięto koszt zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowaniem alogliptyny tj. koszt leczenia ostrego zapalenia trzustki. Niemniej jednak na str. 61 AWA zaznaczono, że „w analizie klinicznej nie wykazano częstszego występowania tego zdarzenia w porównaniu z</p>

	<p>komparatorem". Zatem zgodnie z Wytycznymi HTA parametr ten powinien być wykluczony z modelowania lub też powinien mieć neutralny wpływ na wynik modelowania. Uwzględnienie tego zdarzenia, przy założeniu o identycznej częstotliwości występowania oznacza przypisanie tych samych kosztów do porównywanych ramion, a to nie wpływa na wnioski płynące z analizy.</p> <p>W związku z powyższym uwaga Agencji nie jest zasadna.</p>
rozdz. 5.3.1, str.60	<p>W ramach odpowiedzi do wymagań minimalnych wskazano nazwę wariantów analizy wrażliwości, w której znajdują się wyniki analizy przy przyjęciu minimalnego i maksymalnego kosztu alogliptyny.</p>
rozdz. 5.3.2, str.61	<p>Alogliptyna stanowi dodatkową terapię w ścieżce terapeutycznej, a jej zastosowanie pozwala na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia insulinoterapii u pacjentów, u których jest to możliwe. Ekspertki potwierdziły możliwość opóźnienia rozpoczęcia insulinoterapii w wyniku leczenia ALO+OAD. Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych szacunkowy czas odroczenia terapii insuliną wynosi 3-5 lat (str. 26 AWA).</p> <p>W praktyce, każdy lekarz będzie decydował do kwalifikacji pacjenta do leczenia ALO na podstawie jego indywidualnej oceny, a zatem nie można wnioskować, że zastosowanie inhibitora DPP-4 niepotrzebnie opóźni konieczność włączenia insuliny do leczenia.</p>
rozdz. 5.2.2, str. 55	<p>Sposób kalkulacji ceny progowej został szczegółowo przedstawiony w odpowiedzi na uwagi w ramach minimalnych wymagań. Na tej podstawie można w prosty sposób odtworzyć kalkulacje i przeprowadzić weryfikację wyznaczonych cen. Analitycy Agencji odstąpili od próby przeprowadzenia obliczeń za pomocą podanej instrukcji. Zatem nie ma podstaw, aby twierdzić, że „wyznaczone przez wnioskodawcę ceny progowe wydają się być znacznie przeszacowane”.</p>
rozdz. 6.3.1, str. 68; rozdz. 6.3.3, str. 69; rozdz. 6.4, str. 70	<p>Analitycy przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając w kalkulacjach liczebność populacji, która ze względu na niepowodzenie terapii rozpocznie insulinoterapię, gdyż zgodnie z opinią ekspertów klinicznych alogliptyna może być stosowana również w skojarzeniu z insuliną.</p> <p>Należy jednak pamiętać, że w przypadku objęcia refundacją alogliptyny we wnioskowanym wskazaniu lek ten będzie refundowany tylko i wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą ten lek stosować z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika (wskazanie refundacyjne). Alogliptyna stosowana w skojarzeniu z insuliną będzie pełnopłatna dla pacjenta. Nie można wnioskować o celowym działaniu lekarzy mającym na celu przepisywanie leku niezgodnie ze wskazaniem refundacyjnym.</p> <p>W związku z powyższym oszacowanie wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów schematem ALO+insulina nie znajduje uzasadnienia.</p>
rozdz. 6.3.1, str. 68; rozdz. 6.4, str. 70	<p>Agencja przedstawiła swoje zastrzeżenia dotyczące uwzględnienia w analizie kosztu zakupu igieł ponoszonego przez pacjentów. Zdaniem Agencji pacjenci otrzymują igły za darmo.</p> <p>W analizie przyjęto, że pacjent ponosi koszty zakupu wyrobu na całą terapię, gdyż zgodnie z danymi zamieszczonymi na portalu Moja Cukrzyca (http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=3234): poza donacją ograniczonej ilości igieł przez firmy farmaceutyczne - producentów insuliny (5 lub 6 szt. igieł na opakowanie insuliny, czyli jedna igła lub 1-2 igły na kartridż), igły dostępne są jedynie w formie zakupu komercyjnego. Igły do penów insulinowych są "Wyrobem Medycznym Sterylnym, Jednorazowego Użytku" a ilość, którą otrzymują [pacjenci] w apteczkę wystarcza jedynie na kilka iniekcji.</p> <p>Podobne podejście znaleziono w innych analizach dla interwencji stosowanych w cukrzycy: Abasaglar, Trulicity, Victoza.</p> <p>W analizach weryfikacyjnych dla ww. produktów leczniczych (Nr: OT.4350.13.2016; OT.4350.11.2017, OT.4350.12.2017) nie znaleziono analogicznego zarzutu odnośnie uwzględnionego kosztu.</p> <p>Analitycy Agencji nie przedstawili źródła danych zawierających informacje o darmowych igłach.</p> <p>Ponadto należy pamiętać, iż koszt zakupu igieł nie jest kosztem ze strony NFZ, a kosztem ponoszonym tylko i wyłącznie z perspektywy pacjenta.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

ZALĄCZNIK 1

Tabela 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT zgodnie z „The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias” – aloglijptyna

Domena	Źródło błędu	Oceniający wiarygodność					Ryzyko błędu	
		DeFronzo 2012	Nauck 2009	Prattley 2009	Bosi 2007	Derosa 2012b		Forst 2015
Selection bias	Metoda randomizacji	Niskie (+) ¹	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+) ¹¹	Niskie (+)
	AOTMIT	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Niskie (+)
Performance bias	Ukrycie kodu randomizacji	Nieznane (?)	Niskie (+) ⁴	Nieznane (?) ⁶	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)
	AOTMIT	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)
Detection bias	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie (+) ²	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (+) ⁷	Niskie (+)	Wysokie (-)	Niskie (+) ¹³
	AOTMIT	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Wysokie (-)	Nieznane (?)
Attrition bias	Zaślepienie ocenających wyniki	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Niskie (+) ⁸	Wysokie (-) ¹²	Niskie (+) ¹³
	AOTMIT	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Wysokie (-)	Nieznane (?)
Reporting bias	Niekompletne dane nt. efektów	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
	AOTMIT	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Other bias	Selektywne raportowanie	Niskie (+)	Niskie (+) ⁵	Niskie (+) ⁵	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
	AOTMIT	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)
Ryzyko błędu systematycznego (ocena ogólna)	Inne czynniki	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+) ⁹	Niskie (+)	Niskie (+)
	AOTMIT	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)
Ryzyko błędu systematycznego (ocena ogólna)	Wnioskodawca	Niskie ³	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Niskie ¹⁰	Umiarkowane	Niskie ¹⁴
	AOTMIT	Nieznane (?)	Niskie (+)	Niskie (+)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)	Nieznane (?)

Legenda:

Tekst – zmiana *in plus* oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Tekst – zmiana *in minus* oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę

- ¹ Choć nie podano wprost metody randomizacji, informacja, że randomizacja była przeprowadzona ze stratyfikacją względem HbA1c w 1 tyg. (<9,0% vs ≥9,0%) i regionu geograficznego (USA, Meksyk, Centralna i Południowa Afryka) zapewnia jednorodny rozkład cech w danej grupie;
- ² Zaślepienie było zapewnione względem pacjenta i badacza (dane z badania i ze strony rejestru clinicaltrials.gov), mimo że nie opisano metody zaślepienia, ponadto badanie podwójnie maskowane; niejasne ryzyko błędu *performance bias* zwykle przypisuje się, gdy w ogóle brak jest informacji czy badanie było zaślepienie czy nie;
- ³ Zatem ocena łączna powinna w ocenie wnioskodawcy pozostać jako badanie wysoko-wiarygodne (niskie ryzyko błędu systematycznego);
- ⁴ Wcześniejsza ocena wnioskodawcy: niejasne(?) została podwyższona po uwagach AOTMIT na niskie (+) z uwagi na fakt, że randomizacja została przeprowadzona centralnie (przez IVRS) co zapewnia ukrycie kodu randomizacji;
- ⁵ Ryzyko błędu *reporting bias* wnioskodawca uznał za niskie i podtrzymuje swoją ocenę w przypadku badań Nauck 2009 i Pratley 2009, gdyż zarówno wyniki raportowane w publikacji jak i na stronie clinicaltrials.gov uznaje się za raportowane, gdyż publikacja ma ograniczoną objętość, zatem niewykonalne jest by w publikacji uwzględnić wszystkie wyniki;
- ⁶ Wnioskodawca podtrzymuje swoją ocenę, gdyż nie odnaleziono informacji o ukryciu kodu randomizacji w publikacji czy na stronie clinicaltrials.gov;
- ⁷ Wnioskodawca obniżył ocenę *performance bias* badania Bosi 2007 po uwagach AOTMIT, gdyż mimo informacji o podwójnym zaślepieniu badania nawet na stronie clinicaltrials.gov brak informacji względem kogo zaślepienie zostało przeprowadzone;
- ⁸ W publikacji autorzy opisują, że wszystkie przeprowadzone pomiary przeprowadzono w laboratorium centralnym, co sugeruje zaślepienie oceniających wyniki;
- ⁹ Wycofana publikacja z uwagi na powtarzające się wyniki;
- ¹⁰ Zatem łączna ocena powinna pozostać jako niskie ryzyko błędu;
- ¹¹ Randomizacja 1:1 zatem uznano jako niskie ryzyko błędu;
- ¹² Wnioskodawca obniżył ocenę *detection bias* na wysokie ryzyko po uwagach AOTMIT z uwagi na otwarty schemat badania Forst 2015;
- ¹³ Wnioskodawca podtrzymuje ocenę *performance bias* jako niską, gdyż na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono informacje, że zaślepienie, mimo braku opisanej metody, było względem pacjenta i badacza, jak i oceniającego wyniki oraz opiekuna;
- ¹⁴ Zatem ocena łączna powinna w ocenie wnioskodawcy pozostać jako wiarygodne badanie (niskie ryzyko błędu systematycznego);

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)