



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Vimetso (wildagliptyna + metformina)**  
w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych  
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4230.12.2022

Data ukończenia: 30.01.2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy KRKA-POLSKA Sp. z o. o

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem KRKA-POLSKA Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** KRKA-POLSKA 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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>95% CI</b>	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
<b>LEK</b>	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów  produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
<b>Lek</b>	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PESEL</b>	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto

<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane badania 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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>SWIAD</b>	baza świadczeń NFZ
<b>Technologia</b>	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<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 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<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>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej .....	13
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej .....	13
3.3.2. Liczebność populacji .....	14
3.3.3. Opcje terapeutyczne .....	15
3.3.4. Wielkość refundacji .....	20
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne .....	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	30
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>32</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej .....	40

4.2.1.1.	WIL+MET vs. SUL+MET .....	40
4.2.1.2.	WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL .....	45
4.2.1.3.	WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS .....	46
4.2.2.	Analiza bezpieczeństwa .....	47
4.2.2.1.	WIL + MET vs. SUL + MET .....	47
4.2.2.2.	WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL .....	50
4.2.2.3.	WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS .....	51
4.2.3.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	52
4.2.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	52
4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	55
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.2.1.	Wyniki analizy progowej .....	59
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	62
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>63</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	67
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>71</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>73</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>80</b>
<b>13.</b>	<b>Produkty lecznicze refundowane w cukrzycy .....</b>	<b>81</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>90</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2.12.2022  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2115.2022.2.JDZ;  
PLR.4500.2116.2022.2.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
Vimetso (vildagliptinum + metformini hydrochloridum)

Wnioskowana technologia:

- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255,
- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248,

Wnioskowane wskazanie:

- do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:
  - u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu metforminy w monoterapii,
  - u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek,
  - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

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:

- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł, 50 mg + 850 mg – ██████████<sup>1</sup>
- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł, 50 mg + 1000 mg – ██████████<sup>1</sup>

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna

**Podmiot odpowiedzialny:**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Słowenia

**Wnioskodawca:**

KRKA-POLSKA sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa  
Polska

<sup>1</sup> w trakcie oceny wniosku doszło do obniżenia CZN Vimetso z poziomu ██████████ (pismo Wnioskodawcy z dn. 5.01.2023 r.)

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 3 listopada 2022 r., o znakach: PLR.4500.2116.2022.2.JDZ, PLR.4500.2115.2022.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 3.11.2022 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. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248,
- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255,

w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

W dniu 18 listopada 2022 r., pismem znak OT.070.1.2022.JC.1 Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na dużą liczbę zleceń. Dnia 21 listopada 2022 r. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 02.12.2022 r.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15 grudnia 2022 r., znak OT.4230.12.2022.KD.10. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 5.01.2023 r. Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich uchybień względem Rozporządzenia MZ<sup>2</sup>.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Wildagliptyna/metformina (Vimetso) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza kliniczna. ██████████ ██████████ Warszawa 2022 r.
- Wildagliptyna/metformina (Vimetso) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza ekonomiczna. ██████████ ██████████ Warszawa 2022 r.
- Wildagliptyna/metformina (Vimetso) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza wpływa na budżet. ██████████ ██████████ Warszawa 2022 r.
- Wildagliptyna/metformina (Vimetso) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza racjonalizacyjna. ██████████ ██████████ Warszawa 2022 r.
- Wildagliptyna/metformina (Vimetso) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. ██████████ ██████████, Warszawa 2022 r.
- Wildagliptyna/metformina (Vimetso) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, ██████████ ██████████, Warszawa 2023

<sup>2</sup> Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74)



### 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 GTIN</b>	Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł, 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255 Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł, 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248
<b>Kod ATC</b>	A10BD08, produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi,
<b>Substancja czynna</b>	wildagliptyna + metformina
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glukemii po zastosowaniu metforminy w monoterapii,</li> <li>○ u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek,</li> <li>○ w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym zinsuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glukemii.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy Vimetso zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glukemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wildagliptynę z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa i</li> <li>• chlorowodorek metforminy - lek z grupy biguanidów.</li> </ul> Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wątrobowego wytwarzania glukozy.

Źródło: ChPL Vimetso

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.02.2022 r Vimetso, 50 mg + 850 mg: pozwolenie nr 26917 Vimetso, 50 mg + 1000 mg: pozwolenie nr 26918
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Vimetso jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodoru metforminy w monoterapii.</li> <li>• u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek.</li> <li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	brak

Źródło: ChPL Vimetso

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vimetso nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Jednakże w 2013 roku oceniano oryginalny produkt leczniczy zawierający wildagliptynę i chlorowodorek metforminy (Eucreas). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją leku Eucreas. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wildagliptyny w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy (Eucreas)**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+chlorowodorek metforminy (...) we wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2 dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomoczn ka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna+metforminy chlorowodorek) we wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2 (...) w ramach wspólnej grupy limitowej dla leków inkretynowych podawanych doustnie.</p> <p>Wnioskowane wskazania do stosowania leku Eucreas są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, zgodnie z którymi podawane doustnie leki inkretynowe są w cukrzycy 2 typu zalecanym składnikiem terapii doustnej skojarzonej, która może być etapem pośrednim pomiędzy doustną monoterapią a insulinoterapią.</p> <p>Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady uważa, że w związku z szacowanym <u>znacznym wzrostem wydatków płatnika publicznego</u>, związanym z refundacją produktu leczniczego Eucreas, proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Prezes Agencji wskazuje, że w odniesieniu do przedmiotowej technologii poziom odpłatności dla pacjenta powinien wynosić 30% - zasady ustalania poziomu odpłatności dla pacjenta zostały określone zapisami art. 14. ustawy z dnia 12 maja 2011 r. w sprawie refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 240/2013 oraz 241/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją leku Eucreas (wildagliptyna+chlorowodorek metforminy) we wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2 (...).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Eucreas jest preparatem złożonym zawierającym metforminę i wildagliptynę w dawkach stosowanych standardowo w praktyce klinicznej. Metformina jest podstawowym lekiem stosowanym w cukrzycy typu 2, podczas gdy wildagliptyna jest innowacyjnym inhibitorem enzymu DPP-4 działającym hipoglikemizująco poprzez wpływ na układ inkretynowy. Proponowane wskazania do stosowania leku Eucreas mieszczą się w charakterystyce produktu leczniczego i są zgodne z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, zgodnie z którymi podawane doustnie leki inkretynowe są w cukrzycy 2 typu zalecanym składnikiem terapii doustnej skojarzonej, która może być etapem pośrednim pomiędzy doustną monoterapią a insulinoterapią.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Vimetso, 50 mg + 1000 mg, 60 szt., kod GTIN 03838989736248 – ██████████ <sup>3</sup> Vimetso, 50 mg + 850 mg, 60 szt., kod GTIN 03838989736255 – ██████████ <sup>3</sup>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	██████████

<sup>3</sup> w trakcie oceny wniosku doszło do obniżenia CZN Vimetso z poziomu ██████████ (pismo Wnioskodawcy z dn. 5.01.2023 r.)

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskodawca wnioskuję o refundację leku Vimetso w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Aktualnie nie jest refundowany żaden złożony produkt leczniczy zawierających wildagliptynę i metforminę. Na liście refundacyjnej, we wspólnej grupie limitowej „258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4”, znajdują się leki zawierające wildagliptynę, sitagliptynę oraz sitagliptynę z metforminą. Leki zawierające metforminą są natomiast refundowane w grupie „15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina”. Szczegóły refundacji patrz rozdział 13. *Produkty lecznicze refundowane w cukrzycy*.

Proponowana przez wnioskodawcę kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności są w ocenie analityków Agencji prawidłowe. [REDAKOWANE]

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest szersze niż zakres wskazań objętych refundacją dla leków z grupy limitowej „258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4”. Przesłane wraz z wnioskiem refundacyjnym analizy nie w pełni odpowiadały ocenianemu procesowi decyzyjnemu, o czym wnioskodawca został poinformowany i poproszony o stosowne uzupełnienia. Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich uchybień względem Rozporządzenia MZ<sup>4</sup>.

#### Uwagi dot. komparatorów:

- W populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (MET) wnioskodawca przyjął, że komparatorem będzie SUL+MET (pochodna sulfonylomocznika + metformina). Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi sitagliptyną +MET oraz akarbozą +MET (§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3-6. Rozporządzenia). Zgodnie z aktualnym brzemieniem § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia należy przedstawić porównania z „refundowanymi technologiami opcjonalnymi”. Porównanie z jednym, wybranym refundowanym komparatorem nie jest wystarczające do spełniania wymagań minimalnych.
- W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że komparatorem będzie insulina bazowa +MET. Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +MET oraz inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +MET (§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3-6. Rozporządzenia; patrz uwaga dot. komparatorów powyżej)

#### Uwagi dot. interwencji:

- W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że interwencją będzie WIL+SUL+MET (wildagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina), a komparatorem stosowanie insuliny bazowej +MET. Pacjenci stosujący SUL+MET mogą jednak przechodzić na stosowanie WIL+MET (sulfonylomocznik rozważany jest jedynie w zmniejszonej dawce, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii). Wnioskodawca nie przedstawił porównań WIL+MET vs. insulina bazowa +MET (§ 3-6. Rozporządzenia).

#### Uwagi dot. populacji:

- Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla populacji pacjentów, którzy stosują WIL i MET w ramach dwóch osobnych produktów (dwóch tabletek), a po ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej przejdą na stosowanie leku Vimetso (§ 3-6. Rozporządzenia).

Ostatecznie zweryfikowane analizy były zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT. Należy jednak podkreślić, że jest to zgodność pozorna. Wnioskodawca wypełnił zalecenia opisane w wytycznych, jednak analizy wnioskodawcy cechują liczne ograniczenia, tym samym krytycznie niska wiarygodność.

Analitycy Agencji uznają analizy wnioskodawcy za niewystarczające do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Vimetso.

<sup>4</sup> Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74)

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

### Klasyfikacja

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

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

### Etiologia i patofizjologia

W cukrzycy typu II wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie. Czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii > 80 cm (kobiety); > 94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)).

### 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 i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

### Rozpoznanie

Wg najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) 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.

### Przebieg naturalny i rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, jednak w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022

### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii cukrzycy w Polsce, które byłyby kompleksowe pod względem charakterystyki pacjentów i ich identyfikacji. Brak jest również ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych zarówno jako technologie alternatywne w danym wskazaniu jak i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych.

#### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo:

- punktem wyjścia była baza LEK<sup>5</sup>.
- Następnie na podstawie udzielonej refundacji aptecznej zidentyfikowano pacjentów w bazie SWIAD<sup>6</sup>.

Analiza obejmowała wszystkich pacjentów, u których kiedykolwiek zrefundowano produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy. Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL).

Zakres danych w bazie LEK obejmuje okres między styczniem 2013 r. a grudniem 2021 r., z kolei baza SWIAD w dyspozycji Agencji zawiera dane z okresu 2014-2021.

---

<sup>5</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

<sup>6</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/>

### 3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu.

**Tabela 5. Liczebność populacji realizujących recepty na produkty właściwe do leczenia cukrzycy, na przestrzeni lat 2014-2021, w podziale na miesiąc sprawozdawczy – dane z bazy SWIAD**

miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	2 722 666	2 623 308	2 579 592	2 686 643	2 641 705	2 634 730	2 533 145	2 208 624
2	2 660 221	2 656 031	2 673 009	2 589 200	2 519 207	2 519 484	2 456 478	2 201 585
3	2 751 120	2 803 970	2 717 228	2 747 090	2 658 181	2 586 558	2 543 346	2 435 664
4	2 701 030	2 662 595	2 704 192	2 542 630	2 581 972	2 576 343	1 979 236	2 293 041
5	2 666 085	2 601 935	2 573 612	2 640 292	2 538 249	2 582 868	2 046 907	2 244 117
6	2 610 429	2 649 534	2 661 816	2 582 133	2 537 379	2 418 399	2 232 254	2 264 935
7	2 658 460	2 596 363	2 461 213	2 484 325	2 458 506	2 559 855	2 280 428	2 209 683
8	2 476 872	2 439 500	2 537 418	2 511 390	2 443 485	2 379 697	2 192 415	2 197 140
9	2 708 625	2 610 641	2 666 101	2 543 764	2 468 462	2 504 227	2 380 300	2 320 481
10	2 767 134	2 644 123	2 632 862	2 644 576	2 635 877	2 631 900	2 390 393	2 288 915
11	2 602 279	2 580 057	2 649 490	2 615 483	2 541 425	2 478 649	2 243 307	2 297 254
12	2 619 216	2 535 514	2 520 279	2 430 953	2 320 101	2 391 899	2 187 294	2 228 749
<b>SUMA</b>	<b>4 246 804</b>	<b>4 192 335</b>	<b>4 125 279</b>	<b>4 052 910</b>	<b>3 968 830</b>	<b>3 879 930</b>	<b>3 753 511</b>	<b>3 635 842</b>

Łącznie w bazie LEK zidentyfikowano 4 692 504 pacjentów, z kolei w bazie SWIAD zidentyfikowano dane dla 4 581 790, co oznacza, że potencjalnie z refundacji aptecznej korzysta więcej pacjentów niż ze świadczeń powszechnej opieki zdrowotnej – możliwy udział pacjentów korzystających z prywatnej opieki zdrowotnej, gdzie wystawiane są recepty na leki refundowane. Upřednio nieraportowaną obserwacją w bazie świadczeń opieki zdrowotnej jest fakt, że pomimo wzrostu liczby pacjentów korzystających z refundacji aptecznej, liczba pacjentów korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej maleje.

Należy przy tym powziąć informację, że może być to poniekąd efekt skuteczniejszego leczenia przeciwcukrzycowego zabezpieczającego pacjentów przed hospitalizacjami lub rozwojem innych chorób współistniejących, jednak wyciągnięcie takich wniosków byłoby nieuprawnione.

Ponadto należy wskazać, że zidentyfikowano pacjentów w bazie LEK, na podstawie realizacji wybranego zakresu kodów paskowych. Selekcja kodów została przeprowadzona nie w oparciu o obwieszczenie zawierające leki wyłącznie z listy refundacyjnej, ale w oparciu o wszystkie produkty w leczeniu cukrzycy, które mają lub miały dopuszczenie do obrotu na terytorium RP, celem możliwie najbardziej wiarygodnej identyfikacji pacjentów, także tych, korzystających z uprawnień dodatkowych, zgodnie z treścią art. 46 ust. 8 ustawy o świadczeniach.



**Tabela 6. Charakterystyka populacji realizujących recepty na produkty właściwe do leczenia cukrzycy, na przestrzeni lat 2014-2021, w podziale na miesiąc sprawozdawczy**

parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>I.pts.</b>	4 246 804	4 192 335	4 125 279	4 052 910	3 968 830	3 879 930	3 753 511	3 635 842
<b>% kobiet</b>	57,59%	57,46%	57,38%	57,30%	57,26%	57,24%	57,20%	57,36%
<b>X wiek</b>	64,43	64,42	64,98	65,54	66,14	66,88	67,41	67,66
<b>SD</b>	14,91	14,71	14,61	14,50	14,39	14,26	14,31	14,28
<b>mediana</b>	63	64	64	65	66	66	67	66
<b>X l.swd</b>	24,38	23,88	24,24	24,50	25,19	27,62	25,25	28,29
<b>ref. [mld zł]</b>	10,83	11,41	11,91	12,32	13,01	14,03	12,10	14,14
<b>X ref./pts.</b>	2 550,35 zł	2 722,38 zł	2 885,98 zł	3 039,55 zł	3 278,17 zł	3 616,59 zł	3 223,40 zł	3 890,27 zł

**I.pts.** – liczba pacjentów rozumianych jako unikalny numer identyfikacyjny, przy czym za numer identyfikacyjny sprawozdany przy udzielaniu świadczeń uważa się: inny dokument stwierdzający tożsamość, nr nadany wg schematu XXXXX-RRRR-NN, gdy osoba nie posiada innych identyfikatorów, PESEL, osobisty numer identyfikacyjny osoby uprawnionej do świadczeń opieki zdrowotnej, dowód osobisty, paszport;

**% kobiet** – oznacza udział płci określonej jako „kobieta”, przy czym zidentyfikowano sytuacje w bazach sprawozdawczych, gdzie do jednego numeru identyfikacyjnego przypisano więcej niż jeden identyfikator płci;

**X wiek** – średnia arytmetyczna wieku pacjenta w chwili udzielania świadczeń;

**SD** – odchylenie standardowe podane dla próbki;

**X l.swd.** – średnia arytmetyczna z liczby udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej;

**ref.** – wartość refundacji sprawozdana przez świadczeniobiorców w bazie SWIAD, wartość podana w miliardach złotych;

**X ref./pts.** – średnia arytmetyczna z wartości refundacji w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta dla danego roku sprawozdawczego

Biorąc pod uwagę ostatni w pełni sprawozdany rok – 2021 – łącznie zidentyfikowano 3,6 mln pacjentów, którzy korzystali ze świadczeń opieki zdrowotnej, a uprzednio byli leczeni z powodu cukrzycy, niezależnie od typu. Wśród pacjentów przewagę demograficzną stanowiły kobiety z udziałem 57% populacji pacjentów, średni wiek wyniósł około 68 lat, z odchyleniem 14 lat życia, co wskazuje na dość skupione wyniki. Analizując osiem ostatnich lat, zmieniała się wartość średniej liczby świadczeń realizowanych przez pacjentów, jednak w roku 2021, wartość ta była najwyższa i wyniosła nieco ponad 28 świadczeń.

Ogółem wartość refundacji wyniosła ponad 14 mld zł, i również była to najwyższa wartość w porównaniu do lat ubiegłych. Zauważono, że w 2020 roku, istotny wpływ mogła mieć pandemia koronawirusa SARS-CoV-2, z uwagi na fakt, że zmniejszyła się wartość łącznej wartości udzielonych świadczeń (różnica o ponad 2 mld zł w porównaniu do roku uprzedniego), jak również średniej liczby.

### 3.3.3. Opcje terapeutyczne

W oparciu o najbardziej aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia – lista leków refundowanych, obowiązujące od 1 stycznia 2022 r., we wskazaniach związanych z leczeniem cukrzycy w powszechnej refundacji były następujące technologie lekowe:

- inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- flozyny (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna);
- agoniści GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd);
- pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd);
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, skojarzenie metformina+sitagliptyna);
- insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (aspart, glusyna, humanum, lispro);
- długodziałające analogi insuliny (degludec, skojarzenie degludec+aspart, detemir, glargina).

Na dzień 1 stycznia 2022 w refundacji powszechnej u pacjentów z cukrzycą dostępnych było 21 technologii lekowych, w przypadku żadnej z technologii obwieszczenie to było wprowadzającym (pierwszorazowym).

Przeprowadzono weryfikację zawartości bazy sprawozdawczo-rozliczeniowej LEK, z której wynika, że wśród zrefundowanych technologii (w różnych mechanizmach) znalazły się:

- metformina (**MET**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+dapagliflozyna (**MET+DAP**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+empagliflozyna (**MET+EMP**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+rozyglitazon (**MET+ROZ**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+saksagliptyna (**MET+SAX**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+sitagliptyna (**MET+SIT**);
- produkty zawierające skojarzenie metformina+wildagliptyna (**MET+WIL**);
- gliklazyd (**GKZ**);
- glimepiryd (**GMP**);
- glipizyd (**GLP**);
- glikwidon (**GLK**);
- akarboza (**ACR**);
- empagliflozyna (**EMP**);
- dapagliflozyna (**DAP**);
- kanagliflozyna (**KAN**);
- ertugliflozyna (**ERT**);
- dulaglutyd (**DUL**);
- eksenatyd (**EXE**);
- liraglutyd (**LIR**);
- wilgagliptyna (**WIL**);
- sitagliptyna (**SIT**);
- produkty zawierające skojarzenie sitagliptyna+ertugliflozyna (**SIT+ERT**);
- saksagliptyna (**SAX**);
- produkty zawierające skojarzenie saksagliptyna+dapagliflozyna (**SAX+DAP**);
- alogliptyna (**ALO**);
- linagliptyna (**LIN**);
- pioglitazon (**PIO**);
- insuliny (**INS**).

Łącznie zidentyfikowano 28 technologii, które zostały zrefundowane w leczeniu cukrzycy u pacjentów w ramach refundacji aptecznej. Należy wskazać przy tym, że zgodnie z informacjami zawartymi w bazie dla leków refundowanych spoza obwieszczenia dopłata pacjenta wynosi 0 zł (finansowanie na podstawie zapisów, o których mowa w art. 46 ust. 8 ustawy o świadczeniach).



Tabela 7. Liczba pacjentów - baza LEK, w podziale na grupy terapeutyczne i uprawnienia dodatkowe przy realizacji

technologia	AZ	BW	CN	DN	IB	IN	IW	PO	WE	WP	X	ZK
ACR		12		1	1 855	4	2	1		2	213 986	23
ALO					1							
DAP					312				2		29 484	
DUL				6	48						11 898	
EMP		2			693	2					68 510	3
ERT					1							
EXE					17							
GKZ		65		7	9 759	20	16	5	2	10	1 111 048	171
GLK					259							
GLP					375						7 210	1
GMP	1	61	2	11	6 290	13	8	2		7	877 176	191
INS		230	464	4 543	7 289	51	10	4	1	23	1 227 616	235
KAN				1	141						12 105	
LIN					1 052				1			
LIR					134							
MET	2	303	7	1 408	17 990	120	19	20	7	50	3 940 442	840
MET+DAP					106				1			
MET+EMP					51							
MET+ROZ					1							
MET+SAX					41							
MET+SIT					191							
MET+WIL					132							
PIO					64							
SAX					147							
SAX+DAP					7							
SEM				10	71						14 364	1
SIT					399							
SIT+ERT					7							
WIL					408						1	

**AZ** – obecni lub byli pracownicy zakładów produkujących azbest;

**BW** – pacjent posiadający uprawnienia cudzoziemca;

**CN** – pacjent posiadający uprawnienia cudzoziemca w okresie ciąży, porodu lub połogu;

**DN** – cudzoziemcy, którzy nie ukończyli 18. roku życia;

**IB** – inwalidzi wojenni, osoby represjonowane, małżonkowie tych osób, wdowy i wdowcy po poległych żołnierzach, zmarłych inwalidach wojennych lub osobach represjonowanych, żołnierze zastępczej służby wojskowej przymusowo zatrudniani w kopalniach węgla, kamieniołomach, zakładach rud uranu i batalionach budowlanych, cywilnych niewidomych ofiar działań wojennych;

**IN** – pacjent posiadający uprawnienia zgodnie z art. 12 UoŚ;

**IW** – inwalida wojskowy;

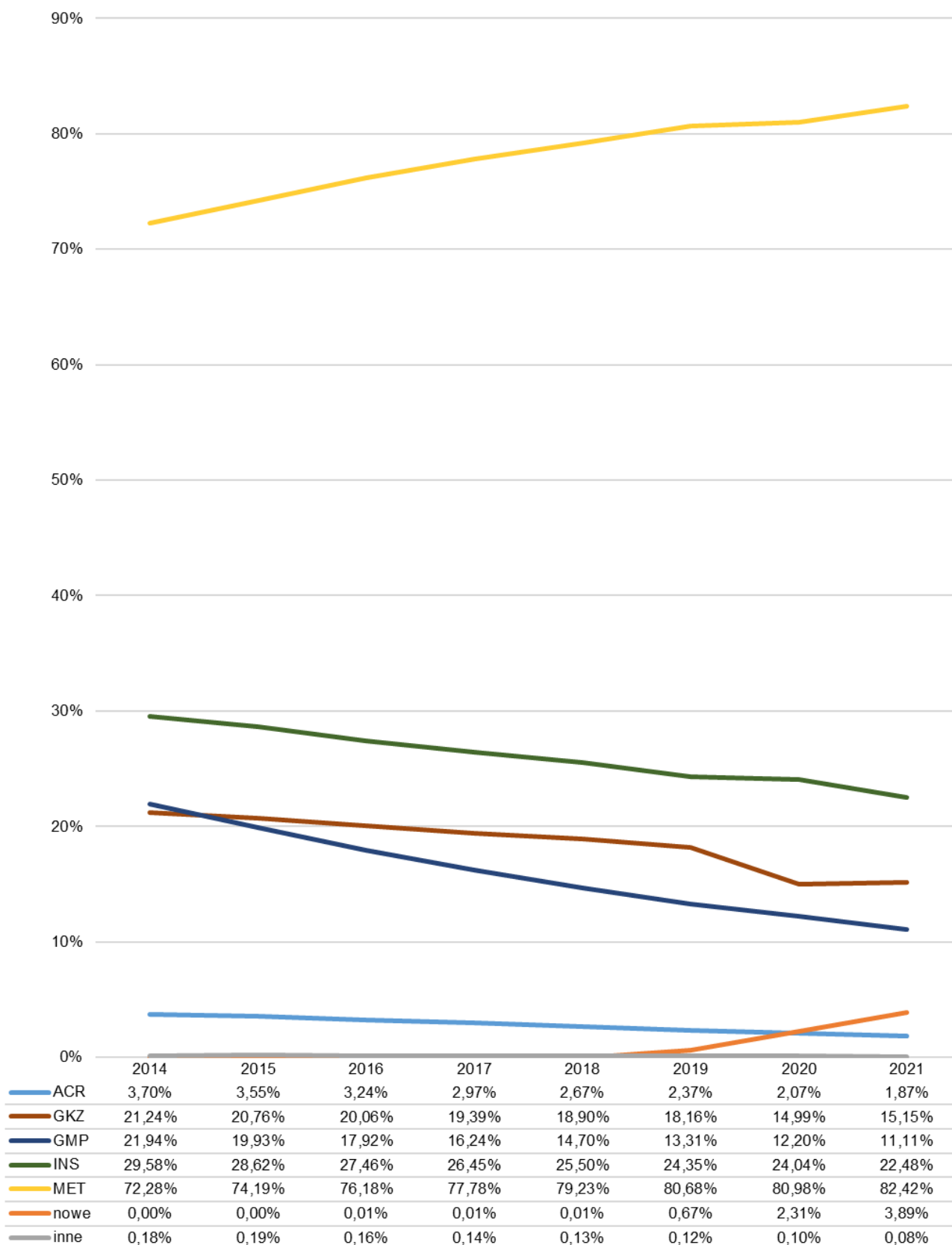
**PO** – żołnierze i pracownicy oraz weterani poszkodowani poza granicami państwa;

**WE** – poszkodowani weterani, uszczerbek 30%;

**WP** – żołnierze pełniący służbę przygotowawczą i członkowie ich rodzin, absolwenci szkół wyższych odbywających przeszkolenie wojskowe i członkowie ich rodzin, żołnierze pełniący czynną służbę wojskową, osoby odbywający zasadniczą służbę w obronie cywilnej i członkowie ich rodzin oraz żołnierze w trakcie szkoleń poligonowych i ćwiczeń wojskowych;

**X** – brak uprawnień dodatkowych;

**ZK** – Zasłużony Honorowy Dawca Krwi lub Zasłużony Dawca Przeszczepu



**ACR** – akarboza; **GKZ** – gliklazyd; **GMP** – glimepiryd; **INS** – insulina; **MET** – metformina; **nowe** – gliflozyny: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, agoniści GLP-1: semaglutyd, dulaglutyd; **inne** – pozostałe opcje z wymienionych

**Rysunek 1. Stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu cukrzycy – rozpowszechnienie**

W celu właściwej interpretacji danych w tabeli z udziałami, poniżej zawarto łączną liczebność pacjentów korzystających z refundacji produktów leczniczych w ramach refundacji aptecznej w danym roku sprawozdawczym co do którego odnoszą się udziały.

**Tabela 8. Liczba pacjentów - baza LEK, w podziale na lata sprawozdawcze**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
<b>I.pts.</b>	2 077 553	2 190 399	2 299 557	2 413 045	2 524 328	2 650 625	2 788 227	2 753 263	2 885 190	<b>4 692 504</b>

Zauważalny w sposób szczególny jest rosnący udział metforminy stosowanej w leczeniu pacjentów z cukrzycą. W 2014 roku udział metforminy wynosił 72%, natomiast w roku 2021 wzrósł do 82%, co oznacza zmianę o 10 pkt% w trakcie tego okresu obserwacji. W linii trendu widoczne jest wypłaszczenie w latach 2018-2020 gdzie udział wyniósł mniej więcej 80% z łagodną tendencją wzrostową.

Drugą technologią pod względem rozpowszechnienia jest grupa insuliny. Insuliny traktowano zbiorczo, do wspólnej grupy włączono insuliny długodziałające, krótkodziałające i inne. Trend rozpowszechnienia insuliny jest malejący, co oznacza, że raczej leczenie polskich pacjentów będzie opierać się na innych technologiach niż insulinoterapia, będąca niegdyś podstawą. W roku 2014 z insuliny łącznie korzystała 1/3 pacjentów ogółem, podobnie jak w przypadku metforminy w latach 2019-2020 nastąpiło wypłaszczenie linii udziałów na poziomie około 13%, w ostatnim roku sprawozdawczym (2021) udział zmalał do 22%.

Kolejną technologią z najbardziej rozpowszechnionych są pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd), których udziały były zbliżone, a następnie spadły. Udziały tych technologii w 2014 roku wyniosły mniej więcej po 22%, natomiast 7 lat później, gliklazyd osiągnął udział w wysokości 15%, glimepiryd w wysokości 11%.

Akarboza była na piątym miejscu rozpowszechnienia technologii medycznych w leczeniu cukrzycy. Z refundacji skorzystało łącznie 4,3% pacjentów zidentyfikowanych w bazie refundacji aptecznej LEK, zgodnie z kryteriami wyszukiwania dla substancji czynnych określonych jak na wstępie podrozdziału. Udział akarbozy w leczeniu pacjentów z cukrzycą zmniejszył się. W 2014 roku akarboza stanowiła 3,7% udziału, do 2021 roku udział ten zmniejszył się w sposób znaczący do wartości 1,87%.

Na wykresie przedstawiono udział gliflozyn oraz agonistów GLP-1 jako grupę nowych terapii w leczeniu cukrzycy, w celu prawidłowego zwizualizowania jak szybko przejmowany jest udział przez te technologie. Pomijalne udziały notowano dla lat 2014-2018, od 2019 roku nastąpił istotny wzrost, kiedy udział łączny wyniósł nieco powyżej połowy procenta. W 2021 roku udział ten wzrósł mniej więcej czterokrotnie osiągając poziom rozpowszechnienia 3,9%. W roku 2020 łączny udział nowych technologii przewyższył udział akarbozy. Zidentyfikowane pozostałe kilkanaście technologii szczegółowo przedstawiono w załącznikach, na wykresie przedstawiono je zbiorczo jako kategorię inne, z malejącym udziałem. Inne technologie w 2014 roku stanowiły 0,18% udziałów rynku, natomiast w 2021 udział ten zmniejszył się do zaledwie 0,08%.

Analiza wykazała, że mniej więcej połowa pacjentów korzysta co najmniej z dwóch technologii w danym roku sprawozdawczym. Z uwagi na cel niniejszego raportu przeanalizowano ze skojarzeń z którymi technologiami korzystają pacjenci stosujący metforminę. Ze względu na ograniczenia czasowe dane analizowano zbiorczo, nie przeprowadzono dokładnej analizy schematów terapeutycznych tych pacjentów.

Identyfikowano pacjentów, którzy w ramach jednego roku sprawozdawczego mieli zrealizowaną co najmniej jedną receptę na produkt leczniczy zawierający metforminę oraz inny produkt leczniczy. Jako terapie skojarzone pod uwagę brano:

- inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza
- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glikwidon, glipezzyd, glimepiryd);
- insuliny.

**Tabela 9. Rozpatrywane skojarzenia z metforminą stosowane przez pacjentów, w podziale na lata sprawozdawcze**

Technologia	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
<b>MET</b>	1 583 180	1 706 122	1 838 307	1 963 331	2 100 177	2 249 437	2 229 566	2 377 888	3 824 456
<b>MET+ACR</b>	54 584	55 923	54 619	52 612	50 670	47 992	40 436	39 234	162 249
<b>MET+GKZ</b>	291 972	309 616	323 540	335 506	352 375	364 240	291 804	321 059	849 309
<b>MET+GLK</b>	26	13	17	16	18	18	11	14	113
<b>MET+GLP</b>	2 385	2 536	2 144	1 862	1 694	1 566	1 304	1 106	5 424
<b>MET+GMP</b>	351 043	340 445	326 138	312 739	300 258	288 295	258 769	250 692	677 286
<b>MET+INS</b>	325 084	333 713	338 937	342 997	348 694	351 223	329 542	325 704	749 395

**ACR** – akarboza; **MET** – metformina; **GKZ** – gliklazyd; **GLK** – glikwidon; **GLP** – glipizyd; **GMP** – glimpiryd; **INS** – insulina  
znakiem dodawania oznaczono dane dla pacjentów korzystających w ramach jednego roku sprawozdawczego z tych dwóch technologii

W 2021 roku pacjenci korzystali równie często ze skojarzenia metforminy z insuliną jak i z gliklazydem. Dalszą pozycję zajmowało skojarzenie metforminy z glimpirydem. Ogółem wykazano, że pacjenci stosowali średnio dwa rodzaje skojarzeń przy terapii akarbozą. Dane wymagałyby zdecydowanie pogłębionej analizy.

### 3.3.4. Wielkość refundacji

Baza danych obejmuje informacje dotyczące wszystkich pacjentów, u których zrealizowano receptę na refundowane produkty lecznicze. Przedstawiono rzeczywistą kwotę refundacji poniesionej przez płatnika, która w odniesieniu do produktów leczniczych jest rozumiana jako cena hurtowa brutto.

**Tabela 10. Wydatki NFZ na refundację produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy [mln zł]**

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
<b>ACR</b>									
<b>I.pts.</b>	81 046	81 611	78 280	74 874	70 882	66 189	56 882	54 091	<b>192 741</b>
<b>wartość</b>	18,29	17,63	16,66	15,69	14,65	12,11	11,25	12,75	<b>119,03</b>
<b>ref.</b>	9,75	9,57	9,34	8,92	8,55	8,00	7,75	8,62	<b>70,50</b>
<b>GKZ</b>									
<b>I.pts.</b>	465 240	477 298	483 958	489 524	500 961	506 302	412 605	437 143	<b>1 045 455</b>
<b>wartość</b>	80,27	85,45	87,86	89,85	121,13	104,45	89,82	90,94	<b>749,79</b>
<b>ref.</b>	18,07	19,30	20,14	20,62	70,11	68,01	60,52	61,46	<b>338,24</b>
<b>GMP</b>									
<b>I.pts.</b>	480 595	458 275	432 421	409 989	389 514	371 015	335 962	320 402	<b>797 221</b>
<b>wartość</b>	62,43	60,18	56,00	53,84	64,49	65,08	62,70	58,44	<b>483,17</b>
<b>ref.</b>	32,26	31,12	29,37	28,17	46,22	48,47	46,69	44,26	<b>306,55</b>
<b>INS</b>									
<b>I.pts.</b>	647 963	658 118	662 599	667 689	675 985	678 985	661 925	648 622	<b>1 169 300</b>
<b>wartość</b>	754,11	778,49	779,09	963,51	1000,34	1015,68	1026,67	974,63	<b>7 292,53</b>
<b>ref.</b>	615,68	631,23	628,74	832,83	871,69	890,95	888,94	841,41	<b>6 201,47</b>
<b>MET</b>									
<b>I.pts.</b>	1 583 180	1 706 122	1 838 307	1 963 331	2 100 177	2 249 437	2 229 566	2 377 888	<b>3 824 456</b>
<b>wartość</b>	203,21	222,02	253,31	307,73	337,43	359,26	386,35	405,47	<b>2 474,77</b>
<b>ref.</b>	107,38	123,15	152,05	212,90	232,90	252,81	271,11	282,36	<b>1 634,65</b>

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
<b>nowe</b>									
<b>I.pts.</b>	38	68	122	202	233	18 514	60 780	105 050	<b>127 001</b>
<b>wartość</b>	0,04	0,08	0,13	0,25	0,32	6,30	75,47	150,92	<b>233,52</b>
<b>ref.</b>	0,04	0,08	0,13	0,25	0,32	4,46	52,00	103,45	<b>160,73</b>
<b>inne</b>									
<b>I.pts.</b>	3 927	4 206	3 779	3 460	3 291	3 144	2 757	2 368	<b>8 776</b>
<b>wartość</b>	1,08	1,30	1,57	1,72	1,84	1,94	1,98	1,81	<b>13,23</b>
<b>ref.</b>	0,82	1,04	1,34	1,51	1,72	1,84	1,89	1,72	<b>11,87</b>
<b>Suma</b>									
<b>I.pts.</b>	<b>2 190 399</b>	<b>2 299 557</b>	<b>2 413 045</b>	<b>2 524 328</b>	<b>2 650 625</b>	<b>2 788 227</b>	<b>2 753 263</b>	<b>2 885 190</b>	<b>4 526 147</b>
<b>wartość</b>	<b>1 119,42</b>	<b>1 165,15</b>	<b>1 194,63</b>	<b>1 432,58</b>	<b>1 540,20</b>	<b>1 564,82</b>	<b>1 654,25</b>	<b>1 694,97</b>	<b>11 366,03</b>
<b>ref.</b>	<b>784,00</b>	<b>815,48</b>	<b>841,10</b>	<b>1 105,20</b>	<b>1 231,51</b>	<b>1 274,54</b>	<b>1 328,90</b>	<b>1 343,28</b>	<b>8 724,02</b>

Liczba pacjentów stosujących akarbozę stanowiła 4,26% zidentyfikowanej populacji ogółem, z kolei wielkość refundacji z tytułu finansowania produktów leczniczych zawierających akarbozę stanowiła 0,81% poniesionych wydatków w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Średnia kwota refundacji przypadająca na pacjenta ogółem w przypadku akarbozy wyniosła 365,79 zł, była porównywalna do średniej kwoty refundacji wyliczonej dla gliklazyd oraz glimpirydu. Najwyższa Średnia została oszacowana dla insulin, gdzie obciążenie budżetu w przeliczeniu na pacjenta wyniosło 5 303,58 zł. Refundacja nowych technologii wiązała się ze średnim wydatkiem na pacjenta w wysokości 1 265,58 zł. Ogółem leczenie 4,5 mln pacjentów z cukrzycą, produktami leczniczymi dostępnymi w aptekach ogólnodostępnych i refundowanych we wskazaniach związanych z leczeniem cukrzycy wiązało się z wydatkami na refundację w łącznej kwocie 8,7 mld zł oraz dopłatą po stronie pacjentów w wysokości 2,6 mld zł, średnia kwota refundacji wyniosła 1 927,47 zł.

### 3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły żadne opinie ekspertów klinicznych.

### 3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 2-4 stycznia 2023 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dokonano przeszukania wolno tekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD): <https://www.ptdiab.pl/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- The Canadian Diabetes Association (CDA): <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/>;
- The Royal Australian College Of General Practitioners (RACGP): <https://www.racgp.org.au/>;
- American Diabetes Association (ADA): <https://diabetes.org/>;
- American Association Of Clinical Endocrinologists (AAACE): <https://www.aace.com/>;
- The Central European Diabetes Association (CEDA): <https://ceda-diabetes.eu/>;
- European Association for the Study of Diabetes (EASD): <https://www.easd.org/>;
- International Diabetes Federation (IDF): <https://www.idf.org/>;
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie w bazie MEDLINE (przez Pubmed) oraz przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: diabetes. type 2, guidelines, consensus, recommendations. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat.

Poniżej opisano 6 wybranych rekomendacji dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 (pominięto m.in. dokumenty pochodzące z Japonii, Brazylii, Indii). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
PTD 2022 (Polska)	<p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</u>  <u>Doustne leki przeciwcukrzycowe i agonści receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. (A)</li> <li>• Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich efekt sercowo-naczyniowy, nerkowy, skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. (E)</li> <li>• <b>Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3-6 miesięcy. (A)</b></li> <li>• <b>W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takich przypadkach należy obok metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń – floszyny lub agonistów receptora GLP-1. (A) Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii.</b></li> <li>• U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. (A)</li> <li>• U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca, należy preferować wybór floszyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. (A)</li> </ul>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynomami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. (A)</li> <li>• Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z cukrzycą typu 2. (B)</li> <li>• Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. (E)</li> </ul> <p><i>Poziom dowódów:</i></p> <p><b>A:</b> Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>• dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>• dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p><b>B:</b> Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru</li> <li>• dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych</li> </ul> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p> <p><b>C:</b> Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowody z randomizowanych prób klinicznych z <math>\geq 1</math> poważnym lub <math>\geq 3</math> mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki</li> <li>• dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną)</li> <li>• dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków</li> </ul> <p>Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem</p> <p><b>E:</b> Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>
<p><b>NICE 2015 (aktualizacja 2022) (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</u></p> <p><u>Wybór leczenia:</u></p> <p><u>Terapia pierwszej linii</u></p> <p>1.7.3. Zaproponuj metforminę o standardowym uwalnianiu jako terapię pierwszej linii u dorosłych z cukrzycą typu 2</p> <p>1.7.4. Oceń stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, aby ustalić, czy pacjent ma przewlekłą niewydolność serca, stwierdzoną miażdżycę, choroby układu sercowo-naczyniowego lub znajduje się w grupie wysokiego ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych</p> <p>1.7.5. W oparciu o oszacowane ryzyko ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjenta z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku przewlekłej niewydolności serca lub miażdżycy, zaproponuj inhibitor SGLT-2 w skojarzeniu z metforminą z uwagi na udowodnioną korzyść dla układu sercowo-naczyniowego,</li> <li>• w przypadku ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, rozważ inhibitor SGLT-2 w skojarzeniu z metforminą</li> </ul> <p>1.7.6. Jeżeli wprowadzasz terapię skojarzoną inhibitorem SGLT2 i metforminą jako terapię pierwszej linii, włączaj leki sekwencyjnie, zaczynając od metforminy i sprawdzając tolerancję na lek. Inhibitor SGLT2 włącz wtedy, gdy potwierdzisz, że metformina jest dobrze tolerowana</p> <p>1.7.9. W pierwszej linii leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaproponuj inhibitor SGLT2, jeżeli pacjent ma przewlekłą niewydolność serca lub miażdżycę</li> <li>• rozważ inhibitor SGLT2, jeżeli pacjent ma wysokie ryzyko rozwinięcia choroby układu sercowo-naczyniowego</li> </ul> <p>1.7.10. W pierwszej linii leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana i nie występują stany opisane w punkcie 1.7.9., rozważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor DPP-4 lub</li> <li>• pioglitazon lub</li> <li>• pochodną sulfonilomocznika lub</li> <li>• inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 (...)</li> </ul>



Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Opcje leczenia, gdy kolejne interwencje są niezbędne</u></p> <p>1.7.17. Wprowadzaj leki w terapii skojarzonej stopniowo, sprawdzając skuteczność i tolerancję każdego leku.</p> <p><b>1.7.18 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których monoterapia nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ dodanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitora DPP-4 lub</li> <li>• pioglitazonu lub</li> <li>• pochodnej sulfonilomocznika lub</li> <li>• inhibitora SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.</li> </ul> <p>1.7.19 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię trójlekową, dodając:</li> <li>• inhibitor DPP-4 lub</li> <li>• pioglitazon lub</li> <li>• pochodną sulfonilomocznika lub</li> <li>• inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2</li> <li>• rozpoczęcie terapii opartej na insulinie</li> </ul> <p>1.7.20 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię opartą na insulinie.</p> <p>1.7.21 Jeżeli terapia trójlekowa metforminą i dwoma innymi lekami jest nieskuteczna, źle tolerowana lub przeciwwskazana, rozważ terapię trójlekową, zmieniając jeden z leków na agonistę receptora GLP-1 u dorosłych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają BMI (ang. body mass index) <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> (...) i specyficzne psychologiczne lub medyczne problemy z otyłością, lub</li> <li>• mają BMI <math>&lt; 35</math> kg/m<sup>2</sup> oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapia insulina miałaby istotny wpływ na życie zawodowe lub</li> <li>○ utrata wagi wpłynęłaby w sposób znaczący na choroby współistniejące do otyłości</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Terapia oparta na insulinie</u></p> <p><b>1.7.25. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię insuliną, dalej stosuj metforminę u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań lub nietolerancji. Zrewiduj dalszą konieczność stosowania innych terapii obniżających stężenie glukozy.</b></p> <p>1.7.27 Rozważ zmianę insuliny NPH na insulinę detemir lub insulinę glarginę u dorosłych pacjentów z cukrzycą t. 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy nie uzyskują zaplanowanego stężenia HbA1c z powodu znaczącej hipoglikemii, lub</li> <li>• którzy doświadczają znaczącej hipoglikemii podczas stosowania insuliny NPH niezależnie od uzyskiwanego stężenia HbA1c, lub</li> <li>• nie są w stanie korzystać z urządzenia do podawania insuliny NPH, ale mogli by bezpiecznie i dokładnie dawkować insulinę, gdyby zapisano im insulinę długodziałającą, lub</li> <li>• którzy potrzebują pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego do podawania insuliny i u których zmiana na długodziałający analog insuliny zmniejszyłaby liczbę dziennych iniekcji. (...)</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Nie podano</i></p>
AAACE 2022 (Ameryka Północna)	<p><b>Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Praktyki Klinicznej w Endokrynologii Klinicznej (American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice): Kompleksowa opieka w cukrzycy</b></p> <p><u>Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2</u></p> <p>R 12.2.4. Niezależnie od kontroli glikemii, celu terapeutycznego, stosowanego leczenia, jeżeli pacjent ma wysokie ryzyko wstąpienia żyłnej choroby zakrzepowej, niewydolność serca i/lub przewlekłej choroby nerek, lekarz powinien przepisać mu agonistę receptora GLP-1 lub inhibitor SGLT2, z uwagi na udowodnione korzyści w wyżej wymienionych stanach u pacjentów z cukrzycą typu 2 (siła rekomendacji: A; BEL 1]</p> <p>R 12.2.5 Leczenie cukrzycy powinno być zindywidualizowane w oparciu o poziom glikemii i obecność chorób współistniejących, powikłań oraz dostęp do terapii. Metformina jest często preferowaną terapią początkową. Inne leki mogą być właściwe w leczeniu pierwszej linii lub w skojarzeniu z metforminą w celu obniżenia stężenia glukozy oraz w leczeniu specyficznych chorób współistniejących (takich jak żylna choroba zakrzepowa, niewydolność serca, przewlekła niewydolność nerek, otyłość, niealkoholowe stłuszczenie wątroby) ( siła rekomendacji: A; BEL 1]</p> <p><b>R 12.2.6 U części nowo zdiagnozowanych pacjentów, z cukrzycą typu 2 i nasiloną hiperglikemią (HbA1c <math>\geq 7,5\%</math>), u których mało prawdopodobne będzie uzyskanie celu związanego z poziomem hemoglobiny glikowanej z wykorzystaniem monoterapii, warto rozważyć wczesne włączenie terapii złożonej, zwykle metforminy</b></p>



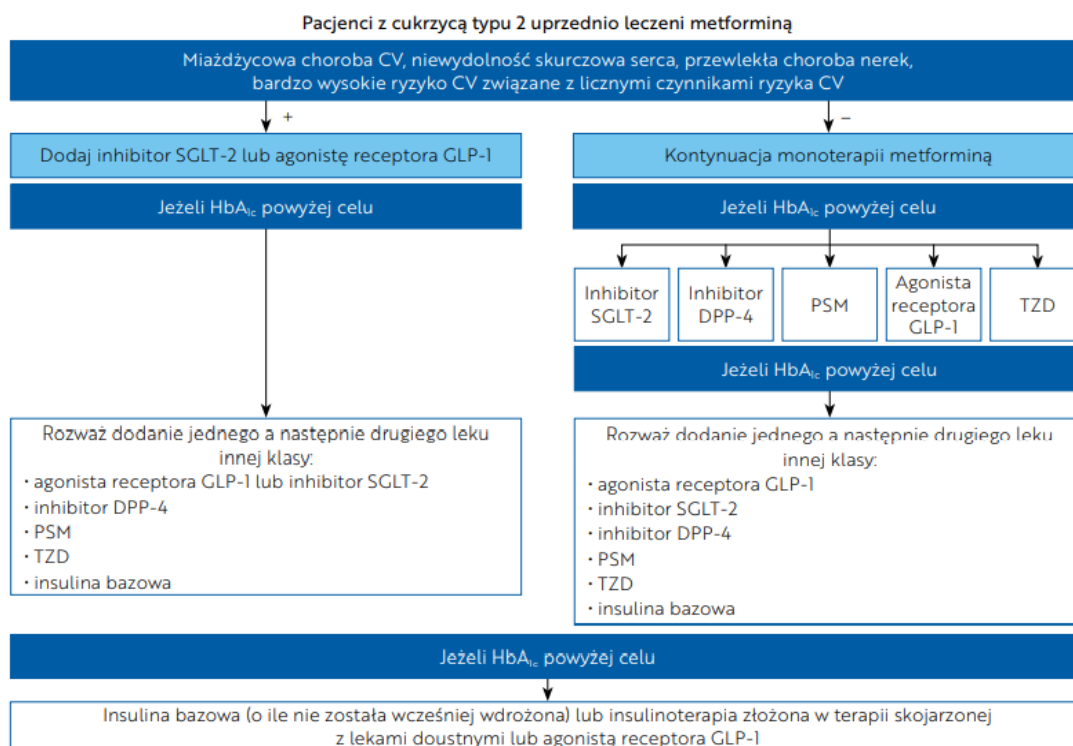
Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>w skojarzeniu z innym lekiem, niepowodującym hipoglikemii, zwłaszcza z agonistą receptora GLP-1, inhibitorem SGLT2 lub inhibitorem DPP-4. (siła rekomendacji: A; BEL 1).</b></p> <p>R 12.2.7 U nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wyjściowym stężeniem HbA1c &gt;9.0% i/lub HbA1c powyżej celu terapeutycznego o 1,5%, należy wdrożyć, oprócz zmiany trybu życia, podwójną lub potrójną terapię, zwykle z wykorzystaniem metforminy. Terapia skojarzona insuliną z innym lekiem jest zalecana, gdy istnieją znaczące objawy hiperglikemii, zwłaszcza katabolizmu (utrata wagi) lub bardzo wysokie stężenia HbA1c (&gt;10%/86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi (<math>\geq 300</math> mg/dL/ 16.7 mmol/L). (siła rekomendacji: A; BEL 1)</p> <p><b>R 12.2.10 Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy rozpoczną terapię metforminą, powinni ją kontynuować do czasu, aż wystąpi nietolerancja lub przeciwwskazanie do jej stosowania. Jeżeli jest potrzebne bardziej intensywne leczenie hipoglikemizujące, należy dodać inne leki do metforminy. (siła rekomendacji: B; BEL 2)</b></p> <p>R 12.2.11 U większości pacjentów, którzy wymagają bardziej intensywnej terapii hipoglikemizującej, z wykorzystaniem agonisty receptora GLP-1 lub insuliny, powinni najpierw otrzymać leczenie agonistą receptora GLP-1. Jeżeli dalsza intensyfikacja leczenia jest konieczna, należy włączyć pacjentowi insulinę bazową lub zmienić terapię na skojarzenie w stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (insulina glargina U100 p lixisenatide (GlarLixi) lub insulina degludec p liraglutide (IdegLira)). (siła rekomendacji: A BEL 1)</p> <p>R 12.2.12 Insulina powinna być przepisywana pacjentom z cukrzycą typu 2, gdy nieinsulinowa terapia hipoglikemizująca nie pozwoliła uzyskać celów związanych z poziomem glikemii lub gdy u pacjenta występują objawy hiperglikemii (siła rekomendacji: A; BEL 1)</p> <p><b>R 12.2.14 U wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych bazową insuliną i nieosiągających celów terapeutycznych, można znacząco poprawić kontrolę glikemii poprzez dodanie agonisty receptora GLP-1 lub zmianę terapii na skojarzenie w stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (insulina glargina U100 p lixisenatide (GlarLixi) lub insulina degludec p liraglutide (IdegLira)). Jedną z tych zmian powinna być wdrożona przed włączeniem insuliny w trakcie posiłku. (siła rekomendacji: A; BEL 1)</b></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A: bardzo silna B: silna C: słaba D: pierwotnie oparta na opinii eksperta</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><b>BEL-1 – najwyższy poziom dowodów (ang. best evidence level) - 1: dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych lub z metaanalizy badań klinicznych.</b></p>
<p><b>ADA/EASD 2022 (Amerykańskie/ Europejskie)</b></p>	<p><u>Leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2. Wspólny konsensus Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Cukrzycy (American Diabetes Association, ADA) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Badań w cukrzycy (European Association for the Study of Diabetes, EASD)</u></p> <p><u>Uzgodnione zalecenia (wybrano tylko te, które odnoszą się do farmakoterapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z żylną chorobą zakrzepową, należy zastosować agonistę receptora GLP-1 z udowodnioną skutecznością w zapobieganiu MACE, lub inhibitor SGLT2 z udowodnioną korzyścią w zapobieganiu MACE, niewydolności serca i poprawie funkcjonowania nerek</li> <li>• U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i eGFR <math>\geq 20</math> ml/min na 1.73 m<sup>2</sup> oraz współczynnikiem albuminuria do kreatyniny w moczu (UACR, urinary albumin/ creatinine ratio) &gt;3.0 mg/ mmol (&gt;30 mg/ g), należy włączyć inhibitor SGLT2 w celu obniżenia ryzyka MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek (...). Jeżeli takie leczenie nie jest tolerowane w lub jest przeciwwskazane, można rozważyć agonistę receptora GLP-1 w celu redukcji MACE i kontynuację takiej terapii do momentu, gdy wskazane będzie prowadzenie terapii nerkozastępczej.</li> <li>• U pacjentów z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2 (...)</li> <li>• U pacjentów ze stabilną żylną chorobą zakrzepową, ale z wieloma czynnikami ryzyka chorób ze strony układu sercowo – naczyniowego (np. wiek <math>\geq 55</math> lat, otyłość, palenie tytoniu, dyslipidemia, albuminuria), należy zastosować agonistę receptora GLP-1 (...) lub inhibitor SGLT2, decyzja o włączeniu agonisty GLP-1 lub inhibitora SGLT2 powinna być podjęta niezależnie od wcześniejszego stosowania metforminy.</li> <li>• Inhibitory SGLT2 oraz agonisty receptora GLP-1 obniżają ryzyko wystąpienia MACE niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c. U pacjentów z niewydolnością serca, przewlekłą niewydolnością nerek lub wieloczynnikowym ryzykiem wystąpienia chorób ze strony układu sercowo-naczyniowego, decyzja o włączeniu inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1 powinna być podejmowana niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c</li> <li>• W przypadku pacjentów w podeszłym wieku wybór leku poprawiającego funkcjonowanie serca i nerek powinien odbywać się w taki sam sposób jak w przypadku innych pacjentów.</li> <li>• U młodszych pacjentów z cukrzycą (&lt;40 lat), należy rozważyć wczesne włączenie terapii skojarzonej.</li> <li>• Kobietom w wieku reprodukcyjnym należy doradzić stosowanie antykoncepcji lub unikanie ekspozycji na leki, które mogą uszkodzić płód.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u></p> <p>Nie podano (Nad wytycznymi pracował panel ekspertów wyznaczonych przez ADA oraz EASD, którzy przy formułowaniu zaleceń korzystali z metodologii GRADE)</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p><b>RACG 2022 (Australia)</b></p>	<p><u>Leki hipoglikemizujące u nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina powinna być wybierana częściej niż inne leki z uwagi na niskie ryzyko hipoglikemii i zwiększenia masy ciała (A, poziom 1A]</li> <li>• Pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi (np. hipoglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinni otrzymywać insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, aby skorygować względny niedobór insuliny. (D, konsensus]</li> </ul> <p><u>Wprowadzanie bardziej zaawansowanego leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostosowanie właściwej dawki i/lub dodanie leku obniżającego stężenie glukozy, powinno być prowadzone w celu uzyskania celu związanego z hemoglobiną glikowaną (HbA1c) w ciągu 3-6 miesięcy. (D, konsensus]</li> <li>• Jeżeli cele związane z kontrolą glikemii nie są osiągnięte, należy dodać leki z innej grupy w celu poprawy glikemii. (B, poziom 2]</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A: Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p>B: Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p>D: Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1A:</li> </ul> <p>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</p> <p>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</p> <p>c) Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</p> <p>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</p> <p>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</p> <p>LUB</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <p>a) Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</p> <p>b) Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</p> <p>c) Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</p> <p>d) Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</p> <p>e) Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2:</li> </ul> <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p>
<p><b>DCCPGEC 2020 (Kanada)</b></p>	<p><b>Farmakologiczna kontrola glikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2: aktualizacja z 2020 r. Wytyczne opracowane przez Komisję Ekspertów ds. Wytycznych Praktyk Klinicznych Kanady ds. Cukrzycy</b></p> <p><u>Leczenie bardziej zaawansowane</u></p> <p>10) U dorosłych pacjentów wymagających dostosowania leczenia lub wprowadzenia bardziej zaawansowanego leczenia w celu poprawy kontroli glikemii, wybór leku hipoglikemizującego powinien być zindywidualizowany w oparciu o priorytety kliniczne (...) (siła rekomendacji: B, poziom dowodów: 2</p> <p>a) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku <math>\geq 60</math> lat z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć następujące klasy leków:</p> <p>-agonista receptora GLP-1 z udokumentowaną skutecznością w zapobieganiu MACE (siła rekomendacji: A, poziom 1A dla dulaglutynu; siła rekomendacji: B, poziom dowodów: 2 dla liraglutynu; siła rekomendacji: C, poziom dowodów: 2 dla semaglutynu podawanego podskórnie] lub</p> <p>- inh bitor SGLT2 z udokumentowaną skutecznością kardiologiczną i nefrologiczną, jeżeli szacowany GFR wynosi <math>&gt;30</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup> w celu redukcji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacji z powodu niewydolności serca (siła rekomendacji: B poziom dowodów: 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny]</li> <li>• progresji nefropatii (siła rekomendacji: C, poziom dowodów: 3 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny</li> </ul> <p>b), jeżeli priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii, należy rozważyć dołączenie leku inkretynowego (inh bitora DPP- 4 lub agonisty receptora GLP-1), inhibitora SGLT2, akarbozy i/lub pioglitazonu w celu poprawy kontroli glikemii i zachowania niskiego ryzyka hipoglikemii. (siła rekomendacji: A, poziom dowodów:1A]</p> <p>c), jeżeli priorytetem jest utrata masy ciała, należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 w celu uzyskania kontroli glikemii z większą utratą masy ciała niż w przypadku innych leków. (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: 1A].</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <p>A: Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p>B: Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p>D: Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1A:                     <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</li> <li>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</li> <li>c) Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</li> <li>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</li> <li>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</li> </ol> </li> </ul> <p>LUB</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</li> <li>b) Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</li> <li>c) Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</li> <li>d) Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</li> <li>e) Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2:                     <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p> </li> <li>• 3:                     <p>Nierandomizowane badania kliniczne lub badania kohortowe; przeglądy systematyczne lub metaanalizy z dowodów poziomu 3</p> </li> </ul>

**MACE**– poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse CV events), **HbA<sub>1c</sub>** – hemoglobina glikowana

W uzupełnieniu tabeli, poniżej przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą, pochodzący z opublikowanych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022).



**Rysunek 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą**  
**CV** – układ sercowo-naczyniowy, **PSM** – pochodne sulfonilomocznika, **TZD** – tiazolidynediony (agonista PPAR-γ)

Odnalezione wytyczne wskazują, iż lekiem pierwszej linii stosowanym w cukrzycy jest metformina, chyba że istnieją przeciwwskazania lub terapia metforminą jest źle tolerowana przez pacjenta (PTD 2022, NICE 2015/aktualizacja 2022, AACE 2022, RACG 2022).

Jeżeli jest potrzebne bardziej intensywne leczenie hipoglikemizujące (monoterapia metforminą nie pozwala uzyskać celów związanych z kontrolą glikemii), należy dodać inne leki do metforminy. Dobór leku zależy od indywidualnych potrzeb pacjenta, związanych m.in. z istnieniem ryzyka lub chorób układu sercowo-naczyniowego, przewlekłej choroby nerek, otyłości (PTD 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020). U pacjentów z istniejącym ryzykiem ze strony układu sercowo-naczyniowego, chorobami nerek, otyłością wytyczne zgodnie zalecają, że drugim lekiem powinien być inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1.

W przypadku pacjentów bez ww. ryzyka, u których nie da się uzyskać celów związanych z kontrolą glikemii, obok metforminy należy wprowadzić drugi lek hipoglikemizujący:

- pochodną sulfonylomocznika (PTD 2022, NICE 2015/ 2022),
- inhibitor DPP-4 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),
- inhibitor SGLT-2 (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),
- agonistę receptora GLP-1 (PTD 2022, AACE 2022, DCCPGEC 2020),
- pioglitazon (PTD 2022, NICE 2015/ 2022, DCCPGEC 2020) lub
- akarbozę (DCCPGEC 2020).

Jeżeli terapia dwulekowa, metforminą i innym lekiem, jest nieskuteczna w osiągnięciu celów związanych z kontrolą glikemii, należy dodać trzeci lek z innej grupy spośród wyżej wymienionych lub insulinę bazową (NICE 2015/2022). Wytyczne brytyjskie NICE 2015/ 2022 wskazują, że jeżeli terapia trójlekowa nie przynosi skutku, warto rozważyć zmianę jednego z leków na agonistę receptora GLP-1.

Wytyczne brytyjskie NICE 2015/ 2022 odnoszą się również do kwestii rozpoczynania terapii insuliną: zalecają kontynuację podawania metforminy oraz zrewidowanie konieczności stosowania innych leków obniżających stężenie glukozy.

Amerykańskie wytyczne AACE 2022 zalecają, aby u pacjentów leczonych insuliną bazową bez uzyskania celu terapeutycznego, dodać agonistę receptora GLP-1 lub zmienić terapię na skojarzenie w stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1.

### 3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia przekazania materiałów do Agencji nie wpłynęły żadne opinie ekspertów klinicznych.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r., poz. 132), obecnie w leczeniu cukrzycy dostępne są substancje czynne przedstawione w poniższej tabeli.

Aktualnie nie jest refundowany żaden złożony produkt leczniczy zawierających wildagliptynę i metforminę. Na liście refundacyjnej, we wspólnej grupie limitowej „258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4”, znajdują się leki zawierające wildagliptynę, sitagliptynę oraz sitagliptynę z metforminą. Leki zawierające metforminę są natomiast refundowane w grupie „15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina”. Szczegóły refundacji patrz rozdział 13. *Produkty lecznicze refundowane w cukrzycy*.

**Tabela 12. Substancje czynne refundowane cukrzycy**

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	insulinum aspartum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	metformini hydrochloridum
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	gliclazidum, glimepiridum, glipizidum
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	acarbosum
85.0, Hormony trzustki - glukagon	glucagoni hydrochloridum
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	dulaglutidum, semaglutidum
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum, vildagliptinum

Warto nadmienić, że zakres refundowanych wskazań w niektórych grupach limitowych został doprecyzowany:

- dla flozyn (grupa limitowa 251.0): Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
- dla agonistów GLP-1 (grupa limitowa 252.0): Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq$  7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu
- dla inhibitorów DPP-4: W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące)

W przypadku pozostałych doustnych leków przeciwcukrzycowych (metformina, pochodne sulfonylomocznika, akarboza) jako zakres wskazań objętych refundacją wskazano cukrzycę.



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Przedstawiono następujące porównania:

1. w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii – wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs. pochodna sulfonylomocznika + metformina (WIL+MET vs. SUL+MET),
2. w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika – wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika vs. insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL),
3. w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię – wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insulinoterapią vs. intensyfikacja insulinoterapii w skojarzeniu z metforminą (WIL+INS+MET vs. INS+MET).

**Wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie wyboru komparatorów:**

„Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) po nieskuteczności metforminy leczenie obejmuje doustną terapię skojarzoną:

- terapię dwulekową – dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub inhibitora SGLT-2 lub agonisty PPAR-γ;
- terapię trójlekową – dołączenie do metforminy dwóch leków z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-γ, które mają różne mechanizmy działania.

Możliwe jest również dołączenie do metforminy insuliny bazowej, jednak w praktyce klinicznej insulina (i jej analogi) jest lekiem, której zastosowanie jest zasadne dopiero na późniejszych etapach leczenia cukrzycy typu 2. W pierwszej kolejności, podawana jest metformina (o ile nie jest źle tolerowana i nie ma przeciwwskazań), a następnie dołączane są inne niż insulina leki przeciwcukrzycowe o różnych mechanizmach działania (leki doustne i analogi GLP-1). W większości przypadków dopiero brak skuteczności wcześniej wspomnianych leków, zastosowanych w maksymalnych dawkach prowadzi do następnego etapu, którym jest wdrożenie insuliny. Zgodnie z wytycznymi, w pierwszym kroku powinna być zastosowana insulina bazowa, tj. insulina NPH (izofanowa) lub analog długodziałający, przy czym warto zaznaczyć, że wskazania refundacyjne ustawiają analogi długodziałające w kolejnej linii leczenia, po nieskuteczności insuliny NPH. W ostatnim rzucie, wskazana jest intensyfikacja insulinoterapii za pomocą mieszanek. (...)

#### Terapia dwulekowa – wildagliptyna w połączeniu z metforminą

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2, jako komparator dla wildagliptyny po nieskuteczności metforminy, przyjęto pochodną sulfonylomocznika. (...)

#### Terapia trójlekowa – wildagliptyna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2, jako komparator dla wildagliptyny w terapii trzylekowej, tj. w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, przyjęto insulinę bazową. (...)

#### Terapia trójlekowa – wildagliptyna w połączeniu z metforminą i insuliną

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazania refundacyjne leków finansowanych obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2, jako komparator dla wildagliptyny po nieskuteczności insuliny przyjęto intensyfikację insulinoterapii (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z metforminą i insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii w połączeniu z metforminą – dopuszczalne włączenie badań kontrolowanych placebo”).

Analitycy Agencji **nie zgadzają** się z wyborem wnioskodawcy. Uwagi Analityków znajdują się na kolejnej stronie.

**Uwagi analityków Agencji**

Zdaniem analityków Agencji w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (MET) należało przedstawić również porównanie z refundowanymi sitagliptyną + MET oraz akarbozą + MET, zaś w populacji pacjentów stosujących SUL+MET, porównania z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) + MET oraz inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) + MET. Niniejsza prośba została skierowana do wnioskodawcy w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych stawianych analizom.

W odpowiedzi na prośbę Agencji, wnioskodawca podtrzymał swoje wcześniejsze stanowisko odnośnie do wyboru komparatorów, argumentując je niskim zużyciem akarbozy i sitagliptyny oraz brakiem uwzględnienia akarbozy w wytycznych PTD 2022 (w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce) oraz ograniczeniem kryteriów refundacji w przypadku agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2 (populacji pacjentów stosujących SUL+MET).

Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko, że przedstawione analizy są niewystarczające do oceny wnioskowanego leku.

## 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

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> <li>metforminy w monoterapii;</li> <li>metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;</li> <li>stałej dawki insuliny w połączeniu z metforminą</li> </ul>	niezgodna z kryteriami włączenia	Uwagi analityków poniżej
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wildagliptyną + metformina;</li> <li>wildagliptyną + metformina + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>wildagliptyną + metformina + insulina bazowa</li> </ul> WILG w dawce 50 mg/2xd lub 100 mg/d., MET, SUL, INS w dawkach zgodnych z ChPL	inna niż wymieniona.	Uwagi analityków poniżej
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pochodna sulfonilomocznika + metformina;</li> <li>insulina bazowa + metformina + pochodna sulfonilomocznika</li> <li>intensyfikacja insulinoterapii w połączeniu z metforminą</li> </ul> (w przypadku braku badań bezpośrednich umożliwiono porównanie z placebo + metformina + insulina bazowa).	inny niż wymieniony	Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi sitagliptyną +MET oraz akarbozą +MET. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych stawianych analizom, że akarboza została odrzucona jako komparator z uwagi na jej zbyt niski udział w rynku oraz brak uwzględnienia jej w wytycznych klinicznych.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c;</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie;</li> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c &lt;7%;</li> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c ≤6,5%;</li> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c &lt;7% bez hipoglikemii;</li> <li>odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c &lt;7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała;</li> <li>redukcja HbA1c o ≥1%, ≥0,7%, ≥0,5%;</li> <li>zmiana FPG;</li> </ul> </li> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne;</li> <li>zmiana w gospodarce lipidowej;</li> <li>zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność;</li> <li>zmiana poziomu insuliny na czczo w osoczu;</li> </ul>	niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu proinsuliny na czczo w osoczu; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ stosunek proinsulina/insulina;</li> <li>○ HOMA-IR;</li> <li>○ HOMA-B.</li> </ul> </li> <li>• czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• poposiłkowe stężenie parametrów cukrzycowych;</li> <li>• zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9;</li> <li>• zmiana średniej dobowej dawki insuliny;</li> <li>• zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną.</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej,</li> <li>• badania wtórne.</li> </ul>	wymienione w AKL w rozdz. 3.1.2.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
<b>Inne kryteria</b>	publikacje w językach polskim i angielskim	publikacje w językach innych niż polski lub angielski	Kryteria zdefiniowane poprawnie

### Populacja

Przyjęta populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym, jednakże wnioskodawca nie przedstawił analiz dla populacji pacjentów, którzy stosują wildagliptynę i metforminę w ramach dwóch osobnych produktów (dwóch tabletek), a po ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej przejdą na stosowanie leku Vimetso, co zostało przekazane wnioskodawcy w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych stawianych analizom.

W odpowiedzi na ten zarzut, wnioskodawca przekazał, że z uwagi na krótki czas refundacji wildagliptyny (od września 2022), jej udział w rynku jest marginalny.

Ponadto, wnioskodawca przekazał, że nie zidentyfikowano badań, w których populację stanowili chorzy leczeni wildagliptyną z metforminą (WIL+MET) w dwóch osobnych tabletkach, a następnie przeszli na leczenie tymi samymi substancjami czynnymi w 1 tabletkę (WIL/MET), zaś w dwóch badaniach efektywności praktycznej Blüher 2012 (PROVIL) i Rompopoulos 2015, w których porównano stosowanie WIL+MET oraz WIL/MET u pacjentów dotychczas nieskutecznie leczonych metforminą, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET i WIL/MET pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko.

### Interwencja

W populacji pacjentów stosujących pochodną sulfonylomocznika (SUL+MET) wnioskodawca przyjął, że interwencją będzie WIL+SUL+MET (wildagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina), a komparatorem stosowanie insuliny bazowej + MET. Zdaniem analityków Agencji, pacjenci stosujący SUL+MET mogą jednak przechodzić na stosowanie WIL+MET (sulfonylomocznik rozważany jest jedynie w zmniejszonej dawce, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii). Wnioskodawca nie przedstawił porównań WIL+MET vs. insulina bazowa + MET, co zostało przekazane wnioskodawcy w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych stawianych analizom. Zdaniem wnioskodawcy, w przypadku nieskuteczności terapii rekomendowane jest dołączenie kolejnego leku z innej klasy, a nie wymiana stosowanego dotychczas nieskutecznego leczenia na inne.

Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination

Ponadto przeszukano:

- strony internetowe wybranych agencji rządowych (NICE, SBU, CADTH, SMC, AWMSG),
- rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu)

Jako datę wyszukiwania podano 5 września 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 16 stycznia 2023 r.

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

Do przeglądu włączono:

- 4 badania RCT bezpośrednio porównujące WIL+MET vs. SUL+MET (Ferrannini 2009/ Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017, Derosa 2014);
- 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL (Lukashevich 2014 i LEAD-5);
- 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS (Kothny 2013).

Badania Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednoosódkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. W związku z powyższym niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania ich wyników. Opis i wyniki badań Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 dostępne w rozdziałach 5.1.3 oraz 5.1.4 AKL wnioskodawcy.

Wśród badań wtórnych, spełniających kryteria włączenia i opublikowanych po 2018 roku, odnaleziono 11 publikacji (Alkahtani 2020, Dicembrini 2020a, Dicembrini 2020b, Elmubark 2020, Farah 2019, Madsen 2019, Mannucci 2021, Peng 2019, Wang 2019, Yang 2020, Zhang 2021). Większość z nich charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością według skali AMSTAR 2. Główne wyniki i wnioski z odnalezionych badań wtórnych przedstawiono w AKL w rozdziale 4.1.

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

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>WIL+MET vs. SUL+MET</b>			
<b>Filozof 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	<b>Typ:</b> wieloosódkowe, randomizowane, kontrolowane; <b>Liczba ośrodków:</b> 220 (w 22 krajach) <b>Zaślepienie:</b> podwójne <b>Interwencja:</b> WIL+MET vs. SUL+MET	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-78 lat z cukrzycą typu 2</li> <li>• HbA1c na poziomie 7,5-11,0%,</li> <li>• Stosowanie metforminy od ≥3 miesięcy, przy czym stabilną</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych.</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z HbA1c &lt;7,0% i ≤6,5%;</li> <li>• zmiana FPG od wartości początkowych;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tyg.</p> <p><b>Hipoteza:</b> non-inferiority</p> <p><b>Dawkowanie:</b> WIL 50 mg/2xd, MET <math>\geq</math> 1500 mg/d, SUL (GLIK) do 320 mg/d.</p>	<p>dawkę na poziomie <math>\geq</math>1500 mg/d od <math>\geq</math>4 tygodni przed wizytą przesiewową.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> AKL wnioskodawcy str. 69</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> WIL/MET N=513 GLIK/MET N=494</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała od wartości początkowych;</li> <li>funkcjonowanie komórek beta (stężenie proinsuliny na czczo, stosunek proinsuliny do insuliny, HOMA-B);</li> <li>insulinooporność (stężenie insuliny na czczo, HOMA-IR);</li> <li>zmiana HbA1c w subpopulacjach w zależności od wyjściowego HbA1c, wieku, płci i BMI;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>Ferrannini 2009/ Matthews 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p><b>Typ:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 402 (w 25 krajach)</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Interwencja:</b> WIL+MET vs. SUL+MET</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>52 tyg. (interim analyses)</li> <li>104 tyg. (final analyses)</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> non-inferiority</p> <p><b>Dawkowanie:</b> WIL 50 mg/2xd, MET <math>\geq</math> 1500 mg/d, SUL (GLIM) do 6 mg/d, średnio 4,5 mg/d.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-73 lata z cukrzycą typu 2,</li> <li>HbA1c na poziomie 6,5-8,5%</li> <li>BMI na poziomie 22-45 kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>Przyjmowanie metforminy od <math>\geq</math>3 miesięcy, przy czym stabilną dawkę na poziomie <math>\geq</math>1500 mg/d od <math>\geq</math>4 tygodni przed wizytą przesiewową.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> AKL wnioskodawcy str. 69</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> interim analyses: WIL/MET, N=1396; GLIM/MET, N=1393 final analyses: WIL/MET, N=1562; GLIM/MET, N=1556</p>	<p><b>Pierwszorządowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek odpowiedzi HbA1c;</li> <li>zmiana HbA1c od wartości początkowych w zależności od wyjściowej kategorii HbA1c i grupy wiekowej;</li> <li>zmiana FPG od wartości początkowych;</li> <li>zmiana masy ciała od wartości początkowych;</li> <li>odsetek chorych z wyjściowym HbA1c <math>\geq</math>7%, którzy osiągnęli HbA1c 6,5%, którzy osiągnęli HbA1c <math>\leq</math>6,5%;</li> <li>redukcja HbA1c od wartości początkowych;</li> <li>roczna procentowa zmiana HbA1c (ang. coefficient of failure, CoF);</li> <li>zmiana stężenia lipidów na czczo;</li> <li>parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność;</li> <li>utrzymywanie się efektów leczenia*;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>hipoglikemia i ciężka hipoglikemia.</li> </ul>
<b>WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL</b>			
<p><b>Lukashevich 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 40 (w 11 krajach)</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Interwencja:</b> WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg.</p> <p><b>Hipoteza:</b> Superiority</p> <p><b>Dawkowanie:</b> WIL 50 mg/2xd, MET <math>\geq</math> 1500 mg/d, SUL (GLIM) do 4 mg/d</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 22-45 kg/m<sup>2</sup>, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania stabilnej dawki OADs przez <math>\geq</math>12 tyg. przed wizytą przesiewową.</li> <li>akceptowalne terapie przed włączeniem do badania obejmowały metforminę w monoterapii w dawce <math>\geq</math>1500 mg (HbA1c 8,5-11%) lub połączenie metforminy w dawce <math>\geq</math>1500 mg oraz SU, TZD lub glinidu (HbA1c 7,5-11%).</li> </ul>	<p><b>Pierwszorządowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do 24 tyg. lub do ostatniej wizyty.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG od wartości wyjściowych do 24 tyg.</li> <li>odsetek pacjentów z HbA1c <math>&lt;</math>7% i <math>\leq</math>6,5%;</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>wyniki badań biochemicznych i hematologicznych, elektrokardiogram,</li> <li>parametry życiowe.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<b>Kryteria wykluczenia:</b> AKL wnioskodawcy str. 71 <b>Liczba pacjentów:</b> WIL, N=158 PLC, N=160	
<b>GLA+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL</b>			
<b>LEAD-5</b> Źródło finansowania: Novo Nordisk A/S	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane <b>Liczba ośrodków:</b> 107 (w 17 krajach) <b>Zaślepienie:</b> brak <b>Interwencja:</b> WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL <b>Okres obserwacji:</b> 26 tyg. <b>Hipoteza:</b> brak <b>Dawkowanie:</b> WIL 50 mg/2xd, MET do 2000 mg/d, SUL (GLIM) do 4 mg/d	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat</li> <li>cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące</li> <li>BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA1c: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD)</li> <li>stosowanie metforminy 2g/d+glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> AKL wnioskodawcy str. 71 <b>Liczba pacjentów:</b> GLA, N=234 PLC, N=115	<b>Pierwszorządowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do 26 tyg.</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana obwodu talii;</li> <li>zmiana FPG;</li> <li>zmiana PPG;</li> <li>zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu);</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi;</li> <li>częstość rytmu serca;</li> <li>zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii.</li> </ul>
<b>WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS</b>			
<b>Kothny 2013</b> Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane <b>Liczba ośrodków:</b> 67 (w 11 krajach) <b>Zaślepienie:</b> podwójne <b>Interwencja:</b> WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS <b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg. <b>Hipoteza:</b> Superiority <b>Dawkowanie:</b> WIL 50 mg/2xd, MET ≥ 1500 mg/d, INS 41 j./d	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni stałymi dawkami insuliny ≤1 IU/kg/d (długodziałającymi, o pośrednim czasie działania lub gotowymi mieszankami) w połączeniu z metforminą w stałej dawce ≥1500 mg lub maksymalnej tolerowanej przez ≥12 tygodni.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> AKL wnioskodawcy str. 72 <b>Liczba pacjentów:</b> WIL+INS ± MET, N=228 PLC+INS ± MET, N=221	<b>Pierwszorządowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c od wartości wyjściowych w subpopulacji chorych przyjmujących insulinę z metforminą oraz bez metforminy;</li> <li>zmiana FPG;</li> <li>częstość odpowiedzi na leczenie;</li> <li>częstość występowania hipoglikemii;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

\* czas od początkowej odpowiedzi (najniższy poziom HbA1c, który został osiągnięty przez pacjenta w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia) do wzrostu o >0,3% w stosunku do początkowej odpowiedzi.

**GLIK** – glikazyd, **GLIM** – glimepiryd, **GLIB** – glibenklamid, **INS** – insulina, **BMI** – wskaźnik masy ciała; **FPG** – (ang. fasting plasma glucose) stężenie glukozy na czczo; **FPI** – stężenie insuliny na czczo; **FPPr** – stężenie proinsuliny na czczo; **HbA1c** – hemoglobina glikowana

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

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań pierwotnych w skali Jadad. Zgodnie ze skalą:

- badanie Derosa 2014 otrzymało 5 punktów (maksymalna liczba),
- badania Ferannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010 i Kothny 2013 otrzymały 4 punkty (brak opisu metod randomizacji),
- badanie Lukashovich 2014 otrzymało 3 punkty (brak opisu metod randomizacji i zaślepienia),
- badania Dei Cas 2017 i LEAD-5 otrzymały 3 punkty (badania otwarte).

Dodatkowo, określono podtyp badań zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – wszystkie wskazane powyżej badania pierwotne oznaczono jako podtyp IIA.

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności włączonych badań pierwotnych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Zdaniem wnioskodawcy, niemal wszystkie włączone do przeglądu randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną jakością. Szczegółową ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg wnioskodawcy**

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
Ferrannini 2009/ Matthews 2010	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
Filozof 2010	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
Dei Cas 2017	Niskie	Niskie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Nieznane
Derosa 2014	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Nieznane
Lukashevich 2014	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
LEAD 5	Niskie	Niskie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Nieznane
Kothny 2013	Niskie	Niskie	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Włączone do niniejszego przeglądu systematycznego badania RCT były umiarkowanej lub wysokiej jakości. Zidentyfikowano następujące ryzyka błędu:
  - brak opisu metod randomizacji i ukrycia kodu alokacji (Ferrannini 2009/ Matthews 2010, Filozof 2010, Lukashevich 2014);
  - brak opisu metod zaślepienia (Lukashevich 2014, Kothny 2013);
  - brak zaślepienia (Dei Cas 2017, LEAD-5);
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami (Dei Cas 2017, Derosa 2014);
  - badania finansowane przez firmy farmaceutyczne (Ferrannini 2009/ Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017, Lukashevich 2014, LEAD-5, Kothny 2013);
  - brak podanego sponsora badania (Derosa 2014).
- Dodatkowo, w badaniu Filozof 2010 nie opublikowano wyników dla predefiniowanego punktu końcowego - wskaźnika HOMA-B, jednak uznano, że brak ten nie wpływa istotnie na jakość badania.
- We wszystkich badaniach, z wyjątkiem Dei Cas 2017, analiz nie przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. W badaniach Ferrannini 2009/ Matthews 2010, Filozof 2010, Derosa 2014, Lukashevich 2014 i Kothny 2013 populację, w ramach której przeprowadzono ocenę skuteczności, określono jako chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej 1 pomiar odpowiednio skuteczności i bezpieczeństwa oprócz oceny początkowej, przy czym warto zauważyć, że większość punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu Ferrannini 2009/ Matthews 2010 i Filozof 2010 przedstawiono w jeszcze węższej grupie chorych, tj. w populacji per protocol, obejmującej chorych randomizowanych zakwalifikowanych do jednej z poniższych kategorii:
  - ukończyli  $\geq 48$  tyg. ( $\geq 96$  tyg. w badaniu Matthews 2010) leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu;
  - rozpoczęli stosowanie leków doraźnych po 24 tyg. leczenia z powodu braku skuteczności (zgodnie z protokołem) bez znacznych odstępstw od protokołu;
  - przerwali leczenie z powodu braku skuteczności (zgodnie z protokołem) bez znacznych odstępstw od protokołu;



- Analizy skuteczności w badaniu LEAD-5, jak również analizy bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Co prawda w publikacji Kothny 2013 nie podano definicji populacji chorych, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa, jednak domyślnie przyjęto, że była to populacja wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednoosrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. Ponadto, sposób raportowania wyników nie pozwolił na przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej, w tym uwzględnienie wyników w metaanalizach. W związku z powyższym, wyniki badań Dei Cas 2017 i Derosa 2014 przedstawiono osobno.
- W publikacji Lukashevich 2014 wskazano, że ok. 73% populacji stanowią chorzy rasy azjatyckiej, przy czym w ramach rasy azjatyckiej uwzględniono głównie mieszkańców Indii, gdzie większość zaliczana jest do rasy kaukaskiej. W związku z tym, zdecydowano o włączeniu badania Lukashevich 2014 do przeglądu, pomimo że >50% populacji azjatyckiej w badaniu stanowiło kryterium wykluczenia z niniejszego przeglądu.
- Pacjenci w badaniu LEAD-5 w porównaniu do badania Lukashevich 2014 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby również o ponad 2 lata, jednak wyjściowy poziom kontroli glikemii, tj. HbA1c i FPG, był porównywalny w obu badaniach, co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.

### Ocena jakości badań wtórnych

Wnioskodawca ocenił jakość badań wtórnych włączonych do analizy za pomocą skali AMSTAR2. Większość badań wtórnych oceniono jako badania o krytycznie niskiej lub niskiej jakości, głównie z powodu nieprzedstawienia listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach np. brakiem opisu źródeł finansowania czy nieuwzględnieniem ryzyka błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Jedynym badaniem wtórnym, którego jakość oceniono jako wysoką, było Madsen 2019. Szczegóły oceny znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.1.1.

### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W badaniu Ferrannini 2009 pochodną sulfonilomocznika stanowił glimepiryd, natomiast w badaniu Filozof 2010 – gliklazyd. Mimo to, wyniki badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 metaanalizowano uznając, że różnice pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem glimepirydu i gliklazydu są pomijalnie małe ze względu na to, że obie substancje czynne należą do tej samej klasy leku. Oprócz różnic w rodzaju substancji czynnej stanowiącej komparator zaobserwowano również różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w badaniach Ferrannini 2009 i Filozof 2010 - pacjenci w badaniu Filozof 2010 w porównaniu do badania Ferrannini 2009 byli starsi o średnio 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby o średnio 0,9 roku, z mniejszą kontrolą glikemii (HbA1c 8,5 vs. 7,3%; FPG 10,7 vs. 9,2 mmol/l).

Wskazane powyżej różnice w rodzaju pochodnej sulfonilomocznika, jak również różnice w wyjściowej charakterystyce chorych pomiędzy badaniami Ferrannini 2009 i Filozof 2010 mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku niektórych punktów końcowych heterogeniczności. W przypadku wystąpienia heterogeniczności  $I^2 > 50\%$  stosowano losowy model danych, natomiast w przypadku heterogeniczności na poziomie  $I^2 > 75\%$  wyniki z badań analizowano osobno.

- Zgodnie z wytycznymi PTD 2022 w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii wskazana jest intensyfikacja insulinoterapii, jednak nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną

i metforminą oraz intensyfikację insulinoaterapii w połączeniu z metforminą. Mając na uwadze często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoaterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia produktu złożonego wildagliptyna/ metformina do insulinoaterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badania Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLC+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoaterapii w ramieniu komparatora. W badaniu Kothny 2013 61,5% pacjentów stosowało metforminę i oprócz wyników w populacji całkowitej dostępne były również wyniki w subpopulacjach chorych stosujących metforminę (+MET) i nieprzyjmujących metforminy (-MET). W przypadku braku danych dla subpopulacji +MET, analizowano dane dla populacji całkowitej.

- W ramach przeszukiwania literatury szarej na stronie internetowej firmy Novartis odnaleziono raporty z badań Matthews 2010, Filozof 2010, Lukashevich 2014 i Kothny 2013, którymi uzupełniono opis metodyki i wyników dostępny w publikacjach pełnotekstowych, przy czym w pierwszej kolejności korzystano z danych przedstawionych w publikacji. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w raportach i publikacjach. Wildagliptyna obecna jest na rynku od ponad 10 lat, w związku z czym odnaleziono bardzo wiele opracowań wtórnych. Z uwagi na znaczną ilość artykułów spełniających kryteria włączenia, a także na wielokrotnie powtarzające się wyniki tych samych badań pierwotnych w odnalezionych przeglądach systematycznych, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy jedynie najbardziej aktualnych opracowań wtórnych, tj. opublikowanych po 2018 roku.
- Nie zidentyfikowano żadnego badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym oceniono stosowanie wildagliptyny we wskazaniu innym niż terapia dwulekowa w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika.

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

- W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że interwencją będzie WIL+SUL+MET, a komparatorem stosowanie insuliny bazowej + MET. W tym celu zostało przeprowadzone porównanie pośrednie badań Lukashevich 2014 i LEAD-5. Jednocześnie wnioskodawca nie przedstawił porównań WIL+MET vs. insulina bazowa + MET.
- Nie przeprowadzono analiz dla populacji pacjentów stosujących WIL+MET w ramach dwóch osobnych produktów (dwóch tabletek).
- Badanie Kothny 2013 nie spełnia kryteriów włączenia w zakresie wybranego komparatora. Dla populacji osób leczonych metforminą i insuliną wskazanym komparatorem jest intensyfikacja leczenia insuliną. Zgodnie z AKL, z uwagi na „często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoaterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoaterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badania Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLC+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoaterapii w ramieniu komparatora”.
- W badaniu Ferrannini 2009, w ramieniu komparatora zastosowaną pochodną sulfonilomocznika był glimepiryd, natomiast w badaniu Filozof 2010 gliklazyd. Pomimo tych różnic i pomimo braku przedstawienia dowodów naukowych na „pomijalnie małe różnice” między substancjami czynnymi dla badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010 przeprowadzono metaanalizę ich wyników. Ze względu na te ograniczenia, w AWA zdecydowano na przedstawienie wyników ww. badań oddzielnie.
- W badaniu Matthews 2010 dla redukcji HbA1c od wartości początkowych w populacji PP w opisie tekstowym wyników podano błędną wartość MD (MD=0,04 [95% CI: -0,13; 0,21], zamiast MD=0,08 [-0,003; 0,16]).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. Pogrubioną czcionką zaznaczono różnice istotne statystycznie.

#### 4.2.1.1. WIL+MET vs. SUL+MET

Do oceny porównania WIL+MET vs. SUL+MET w populacji chorych z cukrzycą typu 2 włączono 4 badania RCT: Ferrannini 2009/ Matthews 2010 (ocena w 52 tyg. i w 104 tyg.), Filozof 2010 (52 tyg.), Dei Cas 2017 (52 tyg.) oraz Derosa 2014 (24 tyg.). Badania Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 były jednośrodkowymi badaniami o małej liczebności grup, w których pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły pomiaru parametrów laboratoryjnych, a nie kontroli glikemii. W związku z powyższym niniejszej AWA odstąpiono od przedstawiania ich wyników. Opis i wyniki badań Dei Cas 2017 oraz Derosa 2014 dostępne w rozdziałach 5.1.3 oraz 5.1.4 AKL wnioskodawcy.

#### Badanie Filozof 2010

Badanie Filozof 2010 zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności WIL+MET vs. SUL+MET (gliklazyd jako pochodna sulfonylomocznika). Do badania włączono 1007 pacjentów (513 w grupie badanej i 494 w grupie kontrolnej). 52% stanowili mężczyźni, średnia wieku wyniosła 59,5 lat, w tym 38,7% osób miało powyżej 65 lat. Większość (78,3%) stanowiły osoby rasy kaukaskiej. Średnie BMI wyniosło 31,0 kg/m<sup>2</sup>. Początkowy poziom HbA1c to 8,5% w obu grupach, średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo - FPG także było porównywalne w obu grupach (dla WIL 10,8 mmol/l; dla SUL 10,6 mmol/l).

- Zmiana poziomu HbA1c (pierwszorzędowy punkt końcowy)

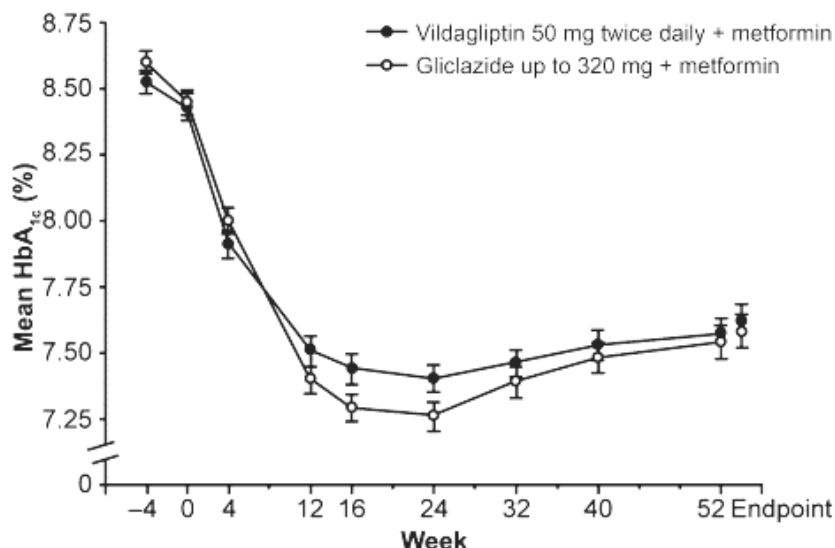
Zgodnie z wynikami, w badaniu Filozof 2010 po 52 tyg. w populacji zgodnej z protokołem (PP) wykazano nie mniejszą skuteczność (potwierdzono hipotezę non-inferiority) WIL+MET względem SUL+MET, średnia redukcja HbA1c względem wartości początkowych wyniosła -0,81% w grupie WIL+MET oraz -0,85% w grupie SUL+MET (MD=0,04 (95% CI: -0,13; 0,21), p=0,001).

**Tabela 16. Zmiana poziomu HbA1c od wartości początkowych po 52 tygodniach (badanie Filozof 2010)**

Punkt końcowy	WIL+MET, średnia (SD)	SUL+MET, średnia (SD)	WIL vs. SUL, MD (95%CI)	Wartość p	Non-inferiority
Zmiana HbA1c od wartości początkowych [%]	-0,81 (1,18)	-0,85 (1,19)	0,04 (-0,13; 0,21)	ns	TAK

Największą średnią zmianę HbA1c w stosunku do wartości początkowej zaobserwowano po 24. tygodniach w obu grupach leczenia (WIL -1,01%; SUL -1,19%) z niewielkim wzrostem HbA1c od 24 do 52 tygodnia, który był liczbowo większy dla SUL w porównaniu z WIL (wildagliptyna: 0,17%; gliklazyd: 0,28%). Porównywalne wyniki zaobserwowano dla populacji ITT. Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.





Rysunek 3. Zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych do 52 tygodniach (badanie Filozof 2010)

Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszące < 7,0% był podobny w grupach WIL+MET i SUL+MET (29,6% vs. 31,9%), natomiast odsetek pacjentów osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% był istotnie wyższy u pacjentów w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (21,1% vs. 15,4%, p = 0,041).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET w redukcji HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych w różnych subpopulacjach chorych w zależności od wyjściowej wartości HbA<sub>1c</sub>, BMI, wieku czy płci w populacji PP.

Tabela 17. Zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> od wartości początkowych po 52 tygodniach i analiza w podgrupach (badanie Filozof 2010)

Podgrupa	WIL+MET, średnia [%] (SD)	SUL+MET, średnia [%] (SD)	WIL vs. SUL, MD (95% CI) *
HbA <sub>1c</sub> ≤8,0%	-0,47 (0,75)	-0,54 (0,97)	0,07 (-0,13; 0,27)
HbA <sub>1c</sub> >8,0%	-1,05 (1,21)	-1,07 (1,41)	0,02 (-0,22; 0,26)
HbA <sub>1c</sub> ≤9,0%	-0,64 (1,03)	-0,62 (1,20)	-0,02 (-0,20; 0,16)
HbA <sub>1c</sub> >9,0%	-1,38 (1,34)	-1,59 (1,10)	0,21 (-0,14; 0,56)
BMI<30,0	-0,85 (1,09)	-0,88 (1,39)	0,03 (-0,22; 0,28)
BMI≥30,0	-0,77 (1,13)	-0,86 (1,13)	0,09 (-0,13; 0,31)
BMI≥35,0	-0,85 (1,17)	-0,65 (1,23)	-0,20 (-0,59; 0,19)
Wiek≤65	-0,71 (1,09)	-0,84 (1,22)	0,13 (-0,08; 0,34)
Wiek>65	-0,98 (1,08)	-0,91 (1,39)	-0,07 (-0,35; 0,21)
Mężczyźni	-0,80 (1,12)	-0,94 (1,27)	0,14 (-0,10; 0,38)
Kobiety	-0,82 (1,24)	-0,80 (1,25)	-0,02 (-0,27; 0,23)

\*oszacowania wnioskodawcy

- Drugorzędowe punkty końcowe

W zakresie zmiany poziomu FPG (*ang. fasting plasma glucose* - stężenie glukozy w osoczu na czczo), leczenie wildagliptyną było nie gorsze niż leczenie gliklazidem (MD=0,21 (95% CI: -0,18; 0,60)), choć skorygowana średnia zmiana (SD) od wartości początkowej FPG była niższa w grupie WIL niż w grupie SUL (-1,31 (2,75) mmol/l vs. -1,52 (2,78) mmol/l, p = 0,257).

Różnica w średnim zmniejszeniu stężenia proinsuliny na czczo między dwiema grupami leczenia była statystycznie istotna (p < 0,001), z niewielkim spadkiem od wartości początkowej do punktu końcowego w grupie

WIL (-5,98 pmol/l) i wzrostem w grupie SUL (2,03 pmol/l). Stosunek proinsuliny do insuliny zmniejszył się w obu grupach, przy czym w grupie wildagliptyny spadek był istotnie statystycznie większy niż w grupie SUL.

Odnotowano niewielkie zmniejszenie średniej dawki insuliny na czczo od wartości początkowej w grupie wildagliptyny (-2,08 pmol/l) stosunkowo duży wzrost gliklazu (+10,2 pmol/l), różnice w średnich między grupami były statystycznie istotne ( $p < 0,001$ ).

Średni wskaźnik oceny insulinooporności HOMA-IR (*ang. Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*) obniżył się w obu grupach, przy czym istotnie statystycznie większy spadek odnotowano w grupie WIL+MET, niż SUL+MET (-0,67 vs. -0,11,  $p=0,016$ ).

W grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do grupy SUL+MET (+0,08 kg vs +1,36 kg,  $p<0,001$ ).

**Tabela 18. Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta oraz insulinooporność oraz zmiana masy ciała po 52 tyg. (badanie Filozof 2010)**

Punkt końcowy	WIL+MET, średnia	SUL+MET, średnia	Wartość p
Zmiana stężenia proinsuliny na czczo w osoczu [pmol/l]	-5,98	+2,03	<0,001
Stosunek proinsulina/insulina	-0,11	-0,03	<0,001
Zmiana stężenia insuliny na czczo w osoczu [pmol/l]	-2,08	+10,2	<0,001
HOMA-IR	-0,67	-0,11	0,016
Zmiana masy ciała [kg]	+0,08	+1,36	<0,001

#### Badanie Ferrannini 2009

W publikacji Ferrannini 2009 przedstawiono wyniki porównania WIL+MET vs. SUL+MET (glimepiryd jako pochodna sulfonilomocznika). Do badania włączono 2789 pacjentów (1396 w grupie badanej i 1393 w grupie kontrolnej). 53,4% stanowili mężczyźni, średnia wieku wyniosła 57,5 lat, większość (85,8%) stanowiły osoby rasy kaukaskiej. Średnia wartość BMI wyniosła 31,8 kg/m<sup>2</sup>. Początkowe średnie poziomy HbA1c oraz FPG były porównywalne w obu grupach i wyniosły kolejno 7,31% vs. 7,30% i 9,16 mmol/l, vs. 9,16 mmol/l.

- Zmiana poziomu HbA1c (pierwszorzędowy punkt końcowy)

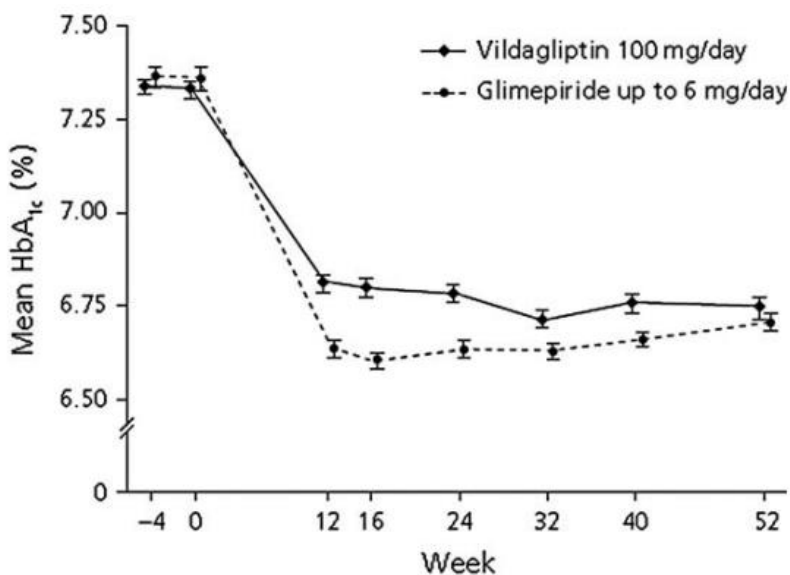
W badaniu Ferrannini 2009 po 52 tyg. w populacji zgodnej z protokołem (PP) wykazano nie mniejszą skuteczność (potwierdzono hipotezę non-inferiority) WIL+MET względem SUL+MET, średnia redukcja HbA1c względem wartości początkowych wyniosła -0,44% w grupie WIL+MET oraz -0,53% w grupie SUL+MET (MD=0,09 (95% CI: 0,03; 0,15),  $p=0,001$ ).

**Tabela 19. Zmiana poziomu HbA1c od wartości początkowych po 52 tygodniach (badanie Ferrannini 2009)**

Punkt końcowy	WIL+MET, średnia (SD)	SUL+MET, średnia (SD)	WIL vs. SUL, MD (95%CI)	Wartość p	Non-inferiority
Zmiana HbA1c od wartości początkowych [%]	-0,44 (0,67)	-0,53 (0,65)	0,09 (0,03; 0,15)	0,001	TAK

W przypadku leczenia WIL+MET średni poziom HbA1c zmniejszył się do 6,81% po 12-16 tygodniach i pozostał stabilny do 52 tygodnia, ze średnim HbA1c wynoszącym 6,75%. Po zastosowaniu glimepirydu największy spadek HbA1c osiągnięto w 16. tygodniu (średnia: 6,60%), średnia wartość HbA1c pozostała stabilna i w 52 tygodniu wyniosła 6,71%.

Szczegółową zmianę poziomu HbA1c w trakcie 52 tygodni leczenia przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 4. Zmiana poziomu HbA1c od wartości początkowych do 52 tygodniach (badanie Ferrannini 2009)

Większe średnie zmniejszenie HbA1c od wartości początkowej do 52 tygodnia obserwowano w podgrupie pacjentów z wartością wyjściową HbA1c > 8%. Było porównywalne dla obu terapii i wyniosło dla WIL+MET 0,92% (SD= 0,8%), dla SUL+MET 0,95% (SD=0,91%), MD=0,03 (95% CI: -0,18; 0,24).

W obu ocenianych grupach podobny odsetek pacjentów osiągnął docelową wartość HbA1c wynoszącą <7% (odpowiednio 54,1% i 55,5%). Natomiast odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelową wartość HbA1c bez hipoglikemii, był znacząco większy u pacjentów w grupie wildagliptyny, niż w grupie glimepirydu (50,9% vs. 44,3%; p = 0,006).

- Drugorzędowe punkty końcowe

Spadek średniego (SD) poziomu FPG od wartości początkowej do 52. tygodnia był zbliżony w obu grupach i wyniósł dla WIL+MET -1,01 (2,01) mmol/l oraz dla SUL+MET -1,14 (1,96) mmol/l. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie, MD=0,13 (CI 95%: -0,04; 0,30).

W ciągu 52 tygodni leczenia średnia masa ciała (SD) pacjentów w stosunku do wartości początkowej w grupie WIL+MET spadła o 0,23 (3,68) kg, natomiast w grupie SUL+MET wzrosła o 1,56 (3,93) kg. Różnica między grupami była statystycznie istotna, MD=1,79 (CI 95%: -2,11; -1,47), p<0,00001).

W badaniu Ferrannini 2009 wszystkie parametry lipidowe uległy większej poprawie w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET. Większość zmian była umiarkowana (<10% w porównaniu do wartości początkowych), ale stężenie trójglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC), wszystkich lipoprotein z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości (nie-HDL-C) oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości zmalało istotnie statystycznie bardziej w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET (p<0,001).

### Badanie Matthews 2010

Publikacja Matthews 2010 przedstawia wyniki badania Ferrannini 2009 dla 104 tygodniowego okresu obserwacji (*final analyses*). Analizie poddano 3118 pacjentów, w tym 1562 w grupie WIL+MET oraz 1556 w grupie SUL+MET.

- Zmiana poziomu HbA1c (pierwszorzędowy punkt końcowy)

W populacji ITT istotnie statystycznie większą średnią redukcję poziomu HbA1c względem wartości początkowych odnotowano w grupie kontrolnej (-0,03% w grupie WIL+MET, -0,13% w grupie SUL+ MET, różnica między grupami wyniosła 0,10 (CI 95%: 0,04; 0,16)). Jednocześnie, zgodnie z założeniami badania górna granica 97,5% przedziału ufności dla różnicy pomiędzy grupami MD=0,09 (97,5%: 0,0; 0,2) nie przekracza wcześniej zdefiniowanej wartości 0,3%, w związku z czym potwierdzono hipotezę non-inferiority – terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SUL+MET w redukcji HbA1c. Podobne wyniki uzyskano w populacji PP.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Zmiana poziomu HbA1c od wartości początkowych po 104 tygodniach (badanie Matthews 2010)**

Punkt końcowy	Populacja	WIL+MET, średnia (SD)	SUL+MET, średnia (SD)	WIL vs. SUL, MD (95%CI)	Wartość p	Non-inferiority
Zmiana HbA1c od wartości początkowych [%]	ITT	-0,03 (0,78)	-0,13 (0,77)	<b>0,10 (0,04; 0,16)</b>	<b>0,0004</b>	<b>TAK</b>
	PP	-0,06 (0,97)	-0,14 (0,95)	0,08 (-0,003; 0,16)	ns	<b>TAK</b>

W populacji PP uzyskanie HbA1c <7% osiągnięto u zbliżonego odsetka pacjentów (36,9% leczonych wildagliptyną oraz 38,3% leczonych glimepirydem). HbA1c ≤6,5% także osiągnął zbliżony odsetek pacjentów (odpowiednio 23,7 i 25,7%). W obu ocenianych punktach końcowych różnice między grupami były nieistotne.

Jednocześnie znacznie więcej pacjentów osiągnęło docelowa wartość HbA1c wynosząca <7% bez hipoglikemii w grupie wildagliptyny niż w grupie glimepirydu (36,0% vs. 28,8%; p = 0,004). Podobne wyniki zaobserwowano w populacji ITT.

**Tabela 21. Odsetek pacjentów z HbA1c <7%, HbA1c <6,5% oraz HbA1c <7% bez hipoglikemii, po 104 tygodniach (badanie Matthews 2010)**

Punkt końcowy	WIL+MET, n (%)	SUL+MET, n (%)	WIL vs. SUL, OR (95%CI)	WIL vs. SUL, RD (95%CI)
Pacjenci, którzy uzyskali HbA1c <7%	388 (36,9)	386 (38,3)	0,94 (0,79; 1,13)	-0,01 (-0,06; 0,03)
Pacjenci, którzy uzyskali HbA1c <6,5%	249 (23,7)	259 (25,7)	0,90 (0,74; 1,10)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Pacjenci, którzy uzyskali HbA1c <7% bez hipoglikemii	378 (36,0)	291 (28,8)	<b>1,39 (1,15; 1,67)</b>	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b>

- Drugorzędowe punkty końcowe

W populacji PP spadek średniego (SD) poziomu FPG od wartości początkowej do 104. tygodnia był zbliżony w obu grupach i wyniósł dla WIL+MET -0,54 (1,94) mmol/l oraz dla SUL+MET -0,70 (1,91) mmol/l. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie, MD=0,16 (CI 95%: -0,01; 0,33). W populacji ITT w grupie WIL+MET obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję FPG w porównaniu do grupy SUL+MET po 104 tyg. badania w populacji ITT (MD=0,17 (95% CI: 0,03; 0,31), p=0,02).

W populacji ITT w ciągu 104 tygodni leczenia średnia masa ciała (SD) pacjentów w stosunku do wartości początkowej w grupie WIL+MET spadła o 0,26 (4,32) kg, natomiast w grupie SUL+MET wzrosła o 1,19 (4,29) kg. Różnica między grupami była statystycznie istotna, MD=1,45 (CI 95%: -1,76, -1,14), p<0,00001).

**Tabela 22. Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu Matthews 2010**

Punkt końcowy	WIL+MET, średnia (SD)	SUL+MET, średnia (SD)	WIL vs. SUL, MD (95%CI)
Zmiana FPG [mmol/L], populacja PP	-0,54 (1,94)	-0,70 (1,91)	0,16 (-0,01; 0,33)
Zmiana FPG [mmol/L], populacja ITT	-0,47 (1,95)	-0,64 (1,93)	<b>0,17 (0,03; 0,31)</b>
Zmiana masy ciała [kg] populacja ITT	-0,26 (4,32)	+1,19 (4,29)	<b>1,45 (-1,76, -1,14)</b>

#### 4.2.1.2. WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania analizowanych terapii Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 badania RCT - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL) i LEAD-5 (INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL).

Insuliną stosowaną w badaniu LEAD-5 była insulina glargine Na podstawie wydanych wcześniej przez AOTMiT rekomendacji wnioskodawca uznał, że „przewaga wildagliptyny nad insuliną glargine oznacza również przewagę nad insuliną NPH, insuliną detemir i insuliną degludec.”

Do badania Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL) włączono 312 pacjentów, w tym 152 w grupie badanej oraz 160 w grupie kontrolnej. Do badania LEAD-5 (INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL) włączono 346 pacjentów, w tym 232 w grupie badanej oraz 114 w grupie kontrolnej.

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w redukcji HbA1c oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5%.
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL.
- stosowanie WIL+MET+SUL powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do INS+MET+SUL, jednak dostępne dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

**Tabela 23. Skuteczność kliniczna WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL, na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Lukashovich 2014, LEAD-5)**

Punkt końcowy	WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL MD (95%CI)	INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL MD (95%CI)	Wynik porównania pośredniego WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL MD (95%CI)
HbA1c, średnia zmiana od wartości początkowych [%]	-0,76 (-1,01; -0,51)	-0,85 (-1,13; -0,57)	0,09 (-0,29; 0,47)
FPG, średnia zmiana od wartości początkowych [mmol/l]	-1,13 (-1,70; -0,56)	-2,32 (-2,96; -1,68)	1,19 (0,33; 2,05)
Zmiana masy ciała od wartości początkowych [kg]	0,60 (bd)	2,02 (bd)	1,42 (bd)

**Tabela 24. Różnice w odsetkach chorych którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5% na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Lukashovich 2014, LEAD-5)**

Punkt końcowy	WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	Wynik porównania pośredniego WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)
HbA1c <7%	6,62 (3,10; 14,15) 0,23 (0,15; 0,31)	4,49 (2,55; 7,90) 0,30 (0,21; 0,39)	1,47 (0,57; 3,80) -0,07 (-0,19; 0,05)
HbA1c ≤6,5%	11,97 (2,75; 52,15) 0,12 (0,06; 0,18)	2,64 (1,35; 5,16) 0,13 (0,05; 0,21)	4,53 (0,9; 22,84) -0,01 (-0,11; 0,09)

#### 4.2.1.3. WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS

U chorych leczonych metforminą w skojarzeniu z insuliną, u których taka terapia jest niewystarczająca, właściwym komparatorem dla WIL+MET+INS wg wnioskodawcy byłaby intensyfikacja leczenia insuliną.

Wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących WIL w połączeniu z MET i INS oraz intensyfikację insulinoterapii w połączeniu z MET. Zgodnie z AKL, z uwagi na „często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badania Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLC+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora”.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie, poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności. Dodanie wildagliptyny do terapii insuliną i metforminą okazało się IS bardziej skuteczne niż terapia insuliną i metforminą (+placebo) w zakresie:

- średniej zmiany stężenia HbA1c od wartości początkowych,
- odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie,
- odsetka chorych, którzy uzyskali HbA1c (z wyjściowym HbA1c  $\geq 7\%$ ) oraz z wyjściowym HbA1c pomiędzy 7 a 8%),
- odsetka chorych którzy uzyskali HbA1c  $\leq 6,5\%$ ,

przy czym należy pamiętać, że wildagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii. Nie odnotowano różnic w zakresie średniej zmiany stężenia glukozy na czczo (FPG).

**Tabela 25. Zmiana poziomu HbA1c oraz FPG od wartości początkowych (badanie Kothny 2013, podgrupa chorych leczonych metforminą, okres obserwacji: 24 tyg.)**

Punkt końcowy	WIL+MET+INS N=133 średnia (SD)	PLC+MET+INS N=134 średnia (SD)	MD (95% CI)
Zmiana HbA1c od wartości początkowych [%]	-0,98 (1,04)	-0,35 (1,04)	<b>-0,63 (-0,86; -0,39)</b>
Zmiana FPG od wartości wyjściowych [mmol/l]	-0,98 (2,89)	-0,77 (2,89)	-0,21 (-0,86;0,43)

**Tabela 26. Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie, HbA1c <7%,  $\leq 6,5\%$  (badanie Kothny 2013, podgrupa chorych leczonych metforminą, okres obserwacji: 24 tyg.)**

Punkt końcowy	WIL+MET+INS, n (%)	PLC+MET+INS n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	28 (21,1)	7 (5,2)	<b>4,84 (2,03; 11,52)</b>	<b>0,16 (0,08; 0,24)</b>
Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% (Wyjściowe HbA1c $\geq 7\%$ )	28 (21,1)	7 (5,2)	<b>4,84 (2,03; 11,52)</b>	<b>0,16 (0,08; 0,24)</b>
Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% (Wyjściowe HbA1c 7-8%)	8 (26,7)	2 (5,9)	<b>5,82 (1,13; 30,05)</b>	<b>0,21 (0,03; 0,38)</b>
Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c $\leq 6,5\%$	13 (19,8)	2 (1,5)	<b>7,15 (1,58; 32,34)</b>	<b>0,08 (0,03; 0,14)</b>



## 4.2.2. Analiza bezpieczeństwa

### 4.2.2.1. WIL + MET vs. SUL + MET

#### Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL+MET niż w grupie SUL+MET (odpowiednio: OR=0,68 (95% CI: 0,57; 0,82) oraz OR=0,60 (95% CI: 0,44; 0,82), czego nie potwierdziły wyniki badania Filozof 2010, gdzie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

ZN związane z leczeniem, raportowane w badaniu Ferrannini 2009, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET (OR=0,38 (95% CI: 0,32; 0,46)).

Zgodnie z metaanalizą dla wyników badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010, poważne ZN oraz potwierdzone ZN sercowo- i mózgowo-naczyniowe, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do SUL+MET (odpowiednio: OR=0,73 (95% CI: 0,58; 0,93) oraz OR=0,55 (95% CI: 0,31; 0,96).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET pod względem częstości występowania zgonów po 52 tygodniach obserwacji.

Zgodnie z wynikami badania Matthews 2010, które odnoszą się do 104 tygodniowego okresu obserwacji istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET występowały: zdarzenia niepożądane łącznie: OR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,95), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: OR=0,76 (95% CI: 0,60; 0,97), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=0,39 (95% CI: 0,34; 0,46). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych i zgonów w czasie 104 tyg. obserwacji.

**Tabela 27. Zdarzenie niepożądane ogółem dla porównania WIL+MET vs. SUL+MET (Filozof 2010, Ferrannini 2009, Matthews 2010)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	WIL+MET n (%)	SUL+MET n (%)	OR (95%CI)	Metaanaliza OR (95%CI)
ZN łącznie	52 tyg.	Filozof 2010	315 (61,8)	302 (61,3)	1,02 (0,79; 1,32)	nd*
		Ferrannini 2009	1035 (74,5)	1121 (81,1)	<b>0,68 (0,57; 0,82)</b>	
	104 tyg.	Matthews 2010	1291 (83,1)	1335 (86,4)	<b>0,78 (0,64; 0,95)</b>	-
Przerwanie leczenia z powodu ZN	52 tyg.	Filozof 2010	34 (6,7)	23 (4,7)	1,46 (0,85; 2,52)	nd*
		Ferrannini 2009	69 (5,0)	111 (8,0)	<b>0,60 (0,44; 0,82)</b>	
	104 tyg.	Matthews 2010	130 (8,4)	166 (10,7)	<b>0,76 (0,60; 0,97)</b>	-
ZN związane z leczeniem	52 tyg.	Filozof 2010	bd	bd	-	-
		Ferrannini 2009	244 (17,6)	494 (35,7)	<b>0,38 (0,32; 0,46)</b>	
	104 tyg.	Matthews 2010	321 (20,7)	615 (39,8)	<b>0,39 (0,34; 0,46)</b>	-
Poważne ZN	52 tyg.	Filozof 2010	34 (6,7)	43 (8,7)	0,75 (0,47; 1,19)	<b>0,73 (0,58; 0,93)</b>
		Ferrannini 2009	99 (7,1)	132 (9,5)	<b>0,73 (0,55; 0,95)</b>	
	104 tyg.	Matthews 2010	236 (15,2)	253 (16,4)	0,92 (0,75; 1,11)	-
Potwierdzone ZN sercowo- i mózgowo-naczyniowe	52 tyg.	Filozof 2010	7 (1,4)	12 (2,4)	0,56 (0,22; 1,43)	<b>0,55 (0,31; 0,96)</b>
		Ferrannini 2009	12 (0,9)	22 (1,6)	0,54 (0,27; 1,09)	
	104 tyg.	Matthews 2010	bd	bd	-	-
Zgony	52 tyg.	Filozof 2010	1 (0,2)	1 (0,2)	0,97 (0,06; 15,50)	0,74 (0,17; 3,31)
		Ferrannini 2009	2 (0,1)	3 (0,2)	0,66 (0,11; 3,98)	
	104 tyg.	Matthews 2010	7 (0,5)	6 (0,4)	1,16 (0,39; 3,47)	-

\* ze względu na wysoką heterogeniczność między badaniami (I2 >75%) Ferrannini 2009 i Filozof 2010 dla zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy wyników

Hipoglikemia

Wyniki badania Ferranini 2009 wskazują, iż w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, w grupie leczonej WIL+MET istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej SUL+MET występowała:

- hipoglikemia łącznie: OR=0,09 (95% CI: 0,06; 0,13), RD=-0,15 (95% CI: -0,17; -0,12),
- hipoglikemia ciężka: OR=0,05 (95% CI: 0,00; 0,80), RD=-0,01 (95% CI: -0,01; 0,002),
- hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia: OR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,73), RD=-0,01 (95% CI: -0,01; -0,003),
- hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA<sub>1c</sub> <7%: OR=0,08 (95% CI: 0,04; 0,15), RD=-0,17 (95% CI: -0,20; -0,14).

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (104 tyg., Matthews 2010) są zbieżne z wynikami z badania Ferranini 2009. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Zdarzenia niepożądane związane z hipoglikemią w badaniu Ferrannini 2009, okres obserwacji: 52 tyg./ Matthews 2010, okres obserwacji: 104 tyg.**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	WIL+MET n (%)	SUL+MET n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Hipoglikemia łącznie	52 tyg.	23 (1,7)	224 (16,2)	<b>0,09 (0,06; 0,13)</b>	<b>-0,15 (-0,17; -0,12)</b>
	104 tyg.	35 (2,5)	281 (20,3)	<b>0,10 (0,07; 0,15)</b>	<b>-0,16 (-0,18; -0,14)</b>
Hipoglikemia ciężka	52 tyg.	0 (0)	10 (0,7)	<b>0,05 (0,00; 0,80)</b>	<b>-0,01 (-0,01; -0,003)</b>
Hipoglikemia pow. przerw. leczenia	52 tyg.	0 (0)	11 (0,8)	<b>0,04 (0,00; 0,73)</b>	<b>-0,01 (-0,01; -0,00)</b>
Hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA <sub>1c</sub> <7%	52 tyg.	11 (1,9)	112 (18,9)	<b>0,08 (0,04; 0,15)</b>	<b>-0,17 (-0,20; -0,14)</b>

W badaniu Ferrannini 2009 odnotowano łącznie 39 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 544 zdarzeń hipoglikemii w grupie SU+MET. W badaniu Filozof 2010 odnotowano łącznie 6 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 11 zdarzeń hipoglikemii w grupie SU+MET.

Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej wnioskowaną technologię WIL+MET odnotowano: zapalenie nosogardła, ból pleców, ból głowy oraz zawroty głowy. U około dwukrotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET w czasie 52 tyg. i 104 tyg. obserwacji występowały: astenia, drżenie, nadpotliwość i głód.

Znacząco mniej zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA odnotowano w grupie WIL+MET niż w grupie SUL+MET w zakresie zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Poszczególne zdarzenie niepożądane dla porównania WIL+MET vs. SUL+MET (badania Filozof 2010, Ferrannini 2009, Matthews 2010)

Punkt końcowy	Filozof 2010 WIL+MET vs. SUL+MET	Ferrannini 2009 WIL+MET vs. SUL+MET	Matthews 2010 WIL+MET vs. SUL+MET
<b>Poszczególne ZN występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup, n (%)</b>			
Zapalenie nosogardła	32 (6,3) vs. 28 (5,7)	131 (9,4) vs. 129 (9,3)	229 (14,7) vs. 210 (13,6)
Ból głowy	16 (3,1) vs. 28 (5,7)	106 (7,6) vs. 109 (7,9)	149 (9,6) vs. 142 (9,2)
Zawroty głowy	18 (3,5) vs. 17 (3,4)	91 (6,6) vs. 188 (13,6)	128 (8,2) vs. 247 (16,0)
Grypa	14 (2,7) vs. 15 (3,0)	79 (5,7) vs. 60 (4,3)	118 (7,6) vs. 99 (6,4)
Biegunka	26 (5,1) vs. 27 (5,5)	76 (5,5) vs. 71 (5,1)	115 (7,4) vs. 113 (7,3)
Ból pleców	17 (3,3) vs. 19 (3,9)	75 (5,4) vs. 71 (5,1)	146 (9,4) vs. 147 (9,5)
Zmęczenie	10 (2,0) vs. 20 (4,1)	57 (4,1) vs. 90 (6,5)	84 (5,4) vs. 123 (8,0)
Nudności	17 (3,3) vs. 19 (3,9)	56 (4,0) vs. 71 (5,1)	76 (4,9) vs. 93 (6,0)
Astenia	11 (2,2) vs. 24 (4,9)	53 (3,8) vs. 144 (10,4)	77 (5,0) vs. 181 (11,7)
Drżenie	9 (1,8) vs. 24 (4,9)	52 (3,7) vs. 276 (20,0)	75 (4,8) vs. 336 (21,7)
Nadpotliwość	7 (1,4) vs. 26 (5,3)	46 (3,3) vs. 240 (17,4)	70 (4,5) vs. 289 (18,7)
Głód	bd	10 (0,7) vs. 71 (5,1)	14 (0,9) vs. 81 (5,2)
Nadciśnienie	29 (5,7) vs. 31 (6,3)	bd	104 (6,7) vs. 125 (8,1)
Ból kończyn	bd	bd	89 (5,7) vs. 97 (6,3)
Zapalenie oskrzeli	bd	bd	141 (9,1) vs. 113 (7,3)
Ból stawów	bd	bd	121 (7,8) vs. 97 (6,3)
URTI	bd	bd	102 (6,6) vs. 80 (5,2)
Kaszel	bd	bd	96 (6,2) vs. 84 (5,4)
Zapalenie kości i stawów	bd	bd	80 (5,2) vs. 66 (4,3)
Obrzęk obwodowy	bd	bd	45 (2,9) vs. 77 (5,0)
<b>ZN w podziale na kategorie wg MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup, n (%)</b>			
Zaburzenia serca	25 (4,9) vs. 27 (5,5)	bd	151 (9,7) vs. 156 (10,1)
Zaburzenia ucha i błędnika	bd	bd	89 (5,7) vs. 124 (8,0)
Zaburzenia oka	bd	bd	167 (10,8) vs. 185 (12,0)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	98 (19,2) vs. 102 (20,7)	bd	506 (32,6) vs. 474 (30,7)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	48 (9,4) vs. 79 (16,0)	bd	315 (20,3) vs. 491 (31,8)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	130 (25,5) vs. 132 (26,8)	bd	762 (49,1) vs. 683 (44,2)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	28 (5,5) vs. 33 (6,7)	bd	232 (14,9) vs. 215 (13,9)
Nieprawidłowe wyniki badań	bd	bd	150 (9,7) vs. 216 (14,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	161 (10,4) vs. 381 (24,6)	bd	bd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	87 (17,1) vs. 90 (18,3)	bd	544 (35,0) vs. 543 (35,1)
Zaburzenia układu nerwowego	79 (15,5) vs. 97 (19,7)	bd	479 (30,8) vs. 701 (45,3)
Zaburzenia psychiczne	27 (5,3) vs. 34 (6,9)	bd	190 (12,2) vs. 224 (14,5)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	bd	bd	97 (6,2) vs. 89 (5,8)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bd	bd	96 (6,2) vs. 96 (6,2)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	32 (6,3) vs. 35 (7,1)	bd	245 (15,8) vs. 243 (15,7)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	35 (6,9) vs. 55 (11,2)	bd	308 (19,8) vs. 462 (29,9)
Zaburzenia naczyniowe	37 (7,3) vs. 40 (8,1)	bd	187 (12,0) vs. 220 (14,2)

4.2.2.2. **WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WIL+MET+SUL z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (INS+MET+SUL) u chorych, u których zastosowanie metforminy i pochodne sulfonilomocznika okazało się nieskuteczne. Z tego powodu wnioskodawca dokonał porównania pośredniego metodą Buchera, przez wspólny komparator (metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i placebo), wykorzystując badania:

- Lukaszewich 2014, badające skuteczność i bezpieczeństwo WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL
- LEAD-5, badające skuteczność i bezpieczeństwo INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż u pacjentów leczonych terapią z wildagliptyną IS częściej niż u pacjentów leczonych terapią z insuliną występowały zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wystąpiły IS różnice. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Bezpieczeństwo WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL, na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Lukaszewich 2014, LEAD-5)**

Punkt końcowy	WIL+MET+SUL vs. PLA+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	INS+MET+SUL vs. PLA+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	Wynik porównania pośredniego WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL	
			OR (95%CI)	RD (95%CI)
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
Zdarzenia niepożądane łącznie	1,12 (0,72; 1,74) 0,03 (-0,08; 0,14)	0,94 (0,60; 1,48) -0,01 (-0,13; 0,10)	1,19 (0,63; 2,24)	0,04 (-0,12; 0,20)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwy leczenia	0,51 (0,05; 5,64) -0,01 (-0,03; 0,02)	2,49 (0,29; 21,56) 0,01 (-0,01; 0,04)	0,20 (0,01; 5,01)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Poważne zdarzenia niepożądane	1,54 (0,25; 9,34) 0,01 (-0,02; 0,03)	0,98 (0,41; 2,37) -0,001 (-0,06; 0,06)	1,57 (0,21; 11,75)	0,01 (-0,05; 0,08)
<b>Hipoglikemia</b>				
Hipoglikemia łagodna	2,81 (0,73; 10,79) 0,03 (-0,01; 0,07)	2,03 (1,15; 3,58) 0,12 (0,03; 0,21)	1,38 (0,32; 5,97)	-0,09 (-0,19; 0,01)
Hipoglikemia ciężka	3,08 (0,12; 76,10) 0,01 (-0,01; 0,02)	Nie oszacowano 0,00 (-0,01; 0,01)	Nie oszacowano	0,01 (-0,01; 0,03)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>				
Zawroty głowy	3,94 (1,08; 14,41) 0,05 (0,01; 0,10)	0,24 (0,02; 2,70) -0,01 (-0,04; 0,01)	<b>16,42 (1,02; 262,97)</b>	<b>0,06 (0,01; 0,11)</b>
Zapalenie dróg moczowych	0,77 (0,33; 1,81) -0,02 (-0,07; 0,04)	0,73 (0,12; 4,45) -0,005 (-0,03; 0,02)	1,05 (0,14; 7,77)	-0,02 (-0,08; 0,05)
Ból głowy	1,38 (0,47; 4,07) 0,01 (-0,03; 0,06)	0,69 (0,29; 1,67) -0,02 (-0,08; 0,03)	2,00 (0,50; 8,03)	0,03 (-0,04; 0,10)
<b>Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA</b>				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1,90 (0,82; 4,45) 0,05 (-0,01; 0,10)	0,45 (0,22; 0,90) -0,08 (-0,16; -0,01)	<b>4,22 (1,40; 12,69)</b>	<b>0,13 (0,04; 0,22)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0,88 (0,51; 1,52) -0,02 (-0,11; 0,07)	0,81 (0,50; 1,32) -0,04 (-0,15; 0,06)	1,09 (0,52; 2,26)	0,02 (-0,12; 0,16)
Zaburzenia układu nerwowego	2,14 (1,05; 4,36) 0,08 (0,01; 0,15)	1,08 (0,51; 2,29) 0,01 (-0,06; 0,07)	1,98 (0,7; 5,58)	0,07 (-0,03; 0,17)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0,54 (0,24; 1,20) -0,05 (-0,11; 0,01)	1,13 (0,59; 2,18) 0,01 (-0,06; 0,09)	0,48 (0,17; 1,35)	-0,06 (-0,16; 0,04)
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	1,82 (0,81; 4,11) 0,05 (-0,02; 0,11)	1,24 (0,38; 4,04) 0,01 (-0,03; 0,05)	1,47 (0,35; 6,16)	0,04 (-0,04; 0,12)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1,77 (0,75; 4,18) 0,04 (-0,02; 0,10)	0,34 (0,10; 1,09) -0,04 (-0,09; 0,01)	<b>5,21 (1,2; 22,67)</b>	<b>0,08 (0,002; 0,16)</b>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4,01 (1,45; 11,10) 0,08 (0,03; 0,14)	5,54 (0,30; 101,00) 0,02 (-0,001; 0,04)	0,72 (0,03; 15,79)	0,06 (0,001; 0,12)

#### 4.2.2.3. WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS

W badaniu Kothny 2013 nie były dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa dla podgrupy pacjentów leczonych metforminą, zatem wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące całej populacji z badania. Należy mieć na uwadze, że metforminę stosowało 61,5% pacjentów (227 pacjentów w grupie WIL oraz 221 w grupie PLC).

W grupie pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z insuliną i u części pacjentów z metforminą IS częściej niż w grupie leczonej placebo w skojarzeniu z insuliną i u części pacjentów z metforminą występowały zdarzenia niepożądane łącznie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Natomiast w zakresie pozostałych punktów końcowych obie terapie uznano za porównywalne. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane dla porównania WIL+INS±MET vs. PLC+INS±MET.

Punkt końcowy	WIL+INS±MET, N=227 n (%)	PLC+INS±MET, N=221 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
<b>AEs łącznie</b>	131 (57,7)	105 (47,5)	<b>1,51 (1,04; 2,19)</b>	<b>0,10 (0,01; 0,19)</b>
<b>AEs prowadzące do przerwania leczenia</b>	9 (4,0)	9 (4,1)	1,78 (0,59; 5,41)	0,02 (-0,02; 0,05)
<b>Poważne AEs</b>	9 (4,0)	5 (2,3)	0,97 (0,38; 2,50)	-0,001 (-0,04; 0,04)
<b>Zgony</b>	0 (0,0)	1 (0,5) *	0,32 (0,01; 7,97)	-0,005 (-0,02; 0,01)
<b>AEs o określonym ryzyku</b>	56 (24,7)	38 (17,2)	1,58 (0,99; 2,50)	0,07 (-0,0002; 0,15)
<b>Hipoglikemia (HE- epizod hipoglikemii)</b>				
<b>≥1 HE</b>	19 (8,4)	16 (7,2)	1,17 (0,59; 2,34)	0,01 (-0,04; 0,06)
<b>Ciężki HE</b>	2 (0,9)	2 (0,9)	0,97 (0,14; 6,97)	-0,0002 (-0,02; 0,02)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>				
<b>Nadpotliwość</b>	26 (11,5)	28 (12,7)	0,89 (0,50; 1,58)	-0,01 (-0,07; 0,05)
<b>Zawroty głowy</b>	18 (7,9)	19 (8,6)	0,92 (0,47; 1,79)	-0,01 (-0,06; 0,04)
<b>URTI</b>	16 (7,0)	7 (3,2)	2,32 (0,93; 5,75)	0,04 (-0,00; 0,08)
<b>Drżenie</b>	16 (7,0)	11 (5,0)	1,45 (0,66; 3,19)	0,02 (-0,02; 0,06)
<b>Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg MedDRA</b>				
<b>Zaburzenia oka</b>	13 (5,7)	9 (4,1)	1,43 (0,60; 3,42)	0,02 (-0,02; 0,06)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	31 (13,7)	16 (7,2)	<b>2,03 (1,07; 3,82)</b>	<b>0,06 (0,01; 0,12)</b>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	30 (13,2)	28 (12,7)	1,05 (0,60; 1,82)	0,01 (-0,06; 0,07)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	51 (22,5)	32 (14,5)	<b>1,71 (1,05; 2,79)</b>	<b>0,08 (0,01; 0,15)</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	28 (12,3)	22 (10,0)	1,27 (0,70; 2,30)	0,02 (-0,03; 0,08)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	25 (11,0)	23 (10,4)	1,07 (0,59; 1,94)	0,01 (-0,05; 0,06)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	42 (18,5)	34 (15,4)	1,25 (0,76; 2,05)	0,03 (-0,04; 0,10)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	12 (5,3)	4 (1,8)	3,03 (0,96; 9,54)	0,03 (0,001; 0,07)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	31 (13,7)	32 (14,5)	0,93 (0,55; 1,59)	-0,01 (-0,07; 0,06)

### 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

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

##### Wybrane informacje na podstawie ChPL Vimetso

ChPL Vimetso podaje, że nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu leczniczego złożonego zawierającego wildagliptynę i metforminę. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem leczniczym złożonym zawierającym wildagliptynę i metforminę a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy. Przedstawione poniżej dane odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdy wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą. Nie przeprowadzono badań z metforminą dołączoną do leczenia wildagliptyną.

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie twierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia lub wielkością dawki dobowej.

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. W kontrolowanych, trwających do 24 tygodni badaniach, w których wildagliptynę stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, częstość zwiększenia AlAT lub AspAT przekraczająca trzy lub więcej razy górną granicę normy (stwierdzona w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów lub ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła odpowiednio 0,2%, 0,3% i 0,2% dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wszystkich leków porównywanych. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury niepostępujące i niezwiązane z cholestazą ani żółtaczką.

Podczas przyjmowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością podobną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych objawów zgłaszano, gdy wildagliptynę podawano w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Większość zdarzeń miała charakter łagodny i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi często,  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), występującymi u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i metforminę w podwójnie zaślepionych badaniach (n=208):

- hipoglikemia,
- drżenie,
- ból głowy,
- zawroty głowy,
- nudności.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi często,  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), występującymi u pacjentów, którzy przyjmowali wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (n=157) są:

- hipoglikemia,
- zawroty głowy, drżenie,
- nadmierne pocenie się,
- astenia.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi często,  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), występującymi u pacjentów, którzy przyjmowali wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (n=371) są:

- zmniejszenie stężenia glukozy we krwi,
- bóle głowy, dreszcze,
- nudności, choroba refluksowa przełyku.



## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Vimetso

### Ogólne

Produkt leczniczy Vimetso nie zastępuje insuliny u pacjentów wymagających podawania insuliny i nie należy go podawać pacjentom z cukrzycą typu 1.

### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową.

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasiczej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/L) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

### Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna.

### Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 mL/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wpłynąć na czynność nerek, powodować istotne zmiany hemodynamiczne lub hamować transport nerkowy i zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Vimetso u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AIAT lub AspAT przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN.

### Monitorowanie enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vimetso w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Vimetso w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AIAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Vimetso. Pacjenci, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego Vimetso.

Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Vimetso i uzyskaniu prawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Vimetso.

### Zaburzenia skóry

Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń na kończynach u małą, którym podawano wildagliptynę. Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszcających zmian skórnych. Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania z pacjentami chorymi na cukrzycę, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy i owrzodzeń.

### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie wildagliptyny jest związane z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki. W razie podejrzenia wystąpienia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie wildagliptyny; w razie potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznowiać stosowania wildagliptyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki w wywiadzie.

### Hipoglikemia

Znanym działaniem sulfonilomocznika jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

### Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 8 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tablecie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Vimetso. Baza VigiAccess raportuje dane dotyczące substancji czynnych, zatem poniższe dane odnoszą się również do innych produktów leczniczych zawierających wildagliptynę i metforminę. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 10 821 pacjentów. 6 842 (63%) zgłoszeń pochodziło z Azji, 2208 (20%) z Europy, zaś 1504 (14%) z Ameryki Północnej i Południowej. W ostatnich latach najwięcej działań zaraportowano w 2016 roku – 2488 (23% wszystkich zgłoszeń), 2017 r. – 2269 zgłoszeń (21%) oraz w 2020 roku – 1751 (16% wszystkich zgłoszeń). W roku 2022 zgłoszono 474 zdarzenia (4% zgłoszeń).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane odnosiły się do zwiększonego stężenia glukozy we krwi/hiperglikemii.

**Tabela 32. Zestawienie wybranych DN po zastosowaniu leku Vimetso wg WHO (na dzień 16.01.2022 r.)**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Badania</b>	<b>4 758 (22%)</b>
zwiększone stężenie glukozy we krwi	2 847
zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej	559
nieprawidłowy poziom glukozy we krwi	442
wzrost wagi	210
<b>Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania</b>	<b>2 431 (11%)</b>
astenia	386
lek nieskuteczny	338
zmęczenie	322
złe samopoczucie	263
gorączka	247

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		<b>2 337 (11%)</b>
	hiperglikemia	1 128
	hipoglikemia	347
	zmniejszenie apetytu	209
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>		<b>2 228 (10%)</b>
	biegunka	499
	nudności	357
	wymioty	307
	niestrawność	223
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		<b>1 654 (8%)</b>
	zawroty głowy	432
	ból głowy	263

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

W dniu 09.01.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Vimetso, Eucreas, vildagliptin, metformin.

Odnaleziono jeden komunikat bezpieczeństwa, pochodzący ze Stanów Zjednoczonych, dotyczący możliwości wystąpienia silnych bólów stawów podczas terapii inhibitorem DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Ustalono, że zdarzały się przypadki silnego bólu stawów związanego ze stosowaniem inhibitorów DPP-4 (początek objawów występował w różnym czasie, między pierwszym dniem terapii, a latami od jej rozpoczęcia). Po odstawieniu przez pacjentów leku będącego inhibitorem DPP-4 objawy ustąpiły, zazwyczaj w ciągu mniej niż miesiąca. U niektórych pacjentów ponownie wystąpił silny ból stawów po wznowieniu stosowania tego samego leku lub innego inhibitora DPP-4.

W komunikacie zwrócono również uwagę na możliwość wystąpienia również zapalenia trzustki, niskiego poziomu cukru we krwi oraz reakcji alergicznych.

W komunikacie podano, iż wildagliptyna nie jest dostępna na rynku amerykańskim. (FDA 2015).

Podczas wyszukiwania w dniu 09.01.2023 r. na stronie FDA nie odnaleziono informacji na temat żadnego zarejestrowanego leku zawierającego wildagliptynę.

Strona [drugs.com](https://www.drugs.com) podaje, że w 2007 roku podczas procesu rejestracyjnego dla leku Galvus (wildagliptyna), podmiot odpowiedzialny (Novartis) otrzymał prośbę o dostarczenie wyników dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności wildagliptyny u pacjentów z uszkodzeniem nerek. Jest to najnowsza odnaleziona informacja na temat procesu rejestracji wildagliptyny na terenie USA<sup>7</sup>.

#### Porównanie wildagliptyny i sitagliptyny pod kątem stosowania u pacjentów z uszkodzeniem nerek

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie danych przedstawionych w ChPL produktów leczniczych Januvia (sitagliptyna) oraz Xilix (wildagliptyna). Pomimo różnic, zarówno terapia sitagliptyną, jak i wildagliptyną, wymagają dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek –sitagliptyna – jest to konieczne u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek, a w przypadku wildagliptyny – u pacjentów z niewydolnością schyłkową.

<sup>7</sup> <https://www.drugs.com/history/galvus.html>, data odczytu: 17.01.2023 r.

**Tabela 33. Porównanie wildagliptyny i sitagliptyny w zakresie bezpieczeństwa u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek na podstawie zapisów ChPL**

Fragment ChPL odnoszący się do podgrupy chorych z zaburzeniem czynności nerek	ChPL Januvia (sitagliptyna)	ChPL Xilirix (wildagliptyna)
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	Sitagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z GFR < 45 ml/min, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.	Doświadczenie ze stosowaniem u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanych hemodializie jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Xilirix u tych pacjentów
<b>Dawkowanie</b>	<p>Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR] <math>\geq 60</math> do &lt; 90 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (GFR <math>\geq 45</math> do &lt; 60 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (GFR <math>\geq 30</math> do &lt; 45 ml/min) dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 50 mg raz na dobę.</p> <p>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <math>\geq 15</math> do &lt; 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. end-stage renal disease) (GFR &lt; 15 ml/min), w tym tych, którzy wymagają stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 25 mg raz na dobę. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od terminu dializy.</p> <p>Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem produktu leczniczego Januvia, a także okresowo w trakcie leczenia.</p>	<p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min).</p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease – ESRD), zalecana dawka produktu leczniczego Xilirix to 50 mg raz na dobę</p>

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji uznają model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Vimetso.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów-użyteczności stosowania leku Vimetso (wildagliptyny w połączeniu z metforminą, WIL) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym leku Vimetso.

Przedstawiono następujące porównania:

1. w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą w monoterapii – wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą vs. pochodna sulfonilomocznika + metformina (WIL+MET vs. SUL+MET),
2. w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika – wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs. insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL),
3. w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię – wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insulinoterapią vs. intensyfikacja insulinoterapii w skojarzeniu z metforminą (WIL+INS+MET vs. INS+MET).

Wnioskodawca zastosował następujące techniki analityczne:

1. dla porównania WIL+MET vs. SUL+MET analizę użyteczności kosztów (CUA),
2. dla porównania WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL analizę minimalizacji kosztów (CMA),
3. dla porównania WIL+INS+MET vs. INS+MET analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), dwuletni horyzont czasowy. Wnioskodawca założył brak śmiertelności pacjentów w CUA oraz w obydwu CMA. Wnioskodawca przyjął brak różnic w skuteczności porównywanych terapii. W przypadku CUA wnioskodawca przyjął zmniejszenie użyteczności pacjentów w związku z występowaniem działań niepożądanych – hipoglikemią, ciężką hipoglikemią oraz zmianą masy ciała.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dla porównania WIL+MET vs. SUL+MET wyjściowa użyteczność w obydwu grupach 0,7850 za Beaudet 2014. Dekrety użyteczności z powodu działań niepożądanych (uwzględniono hipoglikemię, ciężką hipoglikemię i zmianę masy ciała) za Beaudet 2014 i NICE 2012. Wynikowa użyteczność pacjenta, po uwzględnieniu częstości zdarzeń niepożądanych, w ramieniu interwencji [redacted].

W modelu uwzględniono koszty leków, podania i monitorowania leczenia oraz koszty zdarzeń niepożądanych (wzrostu masy ciała, hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja po niepowodzeniu MET

Parametr	WIL+MET	SUL+MET
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	
Efekt [QALY]	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████	
ICUR [zł/QALY]	██████	
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	
Efekt [QALY]	██████	██████
Efekt inkrementalny [QALY]	██████	
ICUR [zł/QALY]	██████	

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja po niepowodzeniu MET+SUL

Parametr	WIL+MET	INS+SUL+MET
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja pacjentów stosujących INS

Parametr	WIL+INS+MET	INS+MET
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	



W analizach wnioskodawcy poprawiono nieprawidłowo zaimplementowane dyskontowanie<sup>8</sup>. Przedstawione wyniki uwzględniają poprawkę analityków Agencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WIL+MET w miejsce SUL+MET jest droższe i lepsze. ICUR z perspektywy NFZ wynosi █████ zł a z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) █████ zł. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej wynosi 175 926 zł. Należy zwrócić uwagę na █████ różnicę zarówno w efektach zdrowotnych █████, jak i w kosztach porównywanych technologii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WIL+MET+SUL jest tańsze od INS+MET+SUL w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Różnica kosztów wyniosła █████ i █████ zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WIL+INS+MET jest droższe od INS+MET w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię. Różnica kosztów wyniosła █████ i █████ zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji uznają model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Vimetso.

### 5.2.1. Wyniki analizy progowej

W analizach wnioskodawcy poprawiono nieprawidłowo zaimplementowane dyskontowanie. Przedstawione wyniki uwzględniają poprawkę analityków Agencji.

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>9</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

**Tabela 37. Progowe ceny zbytu netto leku Vimetso [zł] – populacja po niepowodzeniu MET**

Porównanie WIL+MET vs. SUL+MET, CUA		
Perspektywa NFZ		
	Wnioskowana CZN [zł]	Progowa CZN [zł]
Vimetso 60 tab., 50 mg + 850 mg	█████	█████
Vimetso 60 tab., 50 mg + 1000 mg	█████	█████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
	Wnioskowana CZN [zł]	Progowa CZN [zł]
Vimetso 60 tab., 50 mg + 850 mg	█████	█████
Vimetso 60 tab., 50 mg + 1000 mg	█████	█████

Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi █████  
 █████ (podstawa limitu lek Anvildis, wildagliptyna, 56 tabl. 50 mg; grupa 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4).

Wnioskodawca przedstawił badania RCT (patrz rozdział 4.2.1 *Analiza skuteczności klinicznej*) dowodzącego przewagi wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów po niepowodzeniu MET, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca przedstawił badania RCT Ferrannini 2009/Matthews 2010 i Filozof 2010, w których wykazano przewagę wildagliptyny w zakresie zmiany masy ciała, częstości hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej.

<sup>8</sup> Wnioskodawca w pierwszym roku analizy w formule na dyskonto zastosował podniesienie do 1. potęgi, tymczasem powinien do 0., tak aby dyskonto w pierwszym roku analizy wynosiło 1. W ten sposób dyskontowanie nie wpływa na koszty i efekty w pierwszym roku analizy, co jest zgodne z ogólną intuicją ekonomiczną.

<sup>9</sup> 175 926 zł

W tabelach poniżej zaprezentowano wartości urzędowej ceny zbytu, przy której koszt inkrementalny wynosi zero.

**Tabela 38. Urzędowe ceny zbytu leku Vimetso z art. 13 [zł] – populacja po niepowodzeniu MET+SUL**

Porównanie WIL+MET vs. INS+SUL+MET, CMA		
Perspektywa NFZ		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Vimetso 60 tab., 50 mg + 850 mg	██████████	██████████
Vimetso 60 tab., 50 mg + 1000 mg	██████████	██████████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Vimetso 60 tab., 50 mg + 850 mg	██████████	██████████
Vimetso 60 tab., 50 mg + 1000 mg	██████████	██████████

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących przewagi wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów po niepowodzeniu MET+SUL. Urzędowa cena zbytu z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania WIL+MET jest nie-wyższy od kosztu stosowania INS+SUL+MET wynosi ██████████

██████████ (podstawa limitu lek Anvildis, wildagliptyna, 56 tabl. 50 mg; grupa 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4).

**Tabela 39. Urzędowe ceny zbytu leku Vimetso z art. 13 [zł] – populacja pacjentów stosujących INS**

Porównanie WIL+INS+MET vs. INS+MET, CMA		
Perspektywa NFZ		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Vimetso 60 tab., 50 mg + 850 mg	██████████	██████████
Vimetso 60 tab., 50 mg + 1000 mg	██████████	██████████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Vimetso 60 tab., 50 mg + 850 mg	██████████	██████████
Vimetso 60 tab., 50 mg + 1000 mg	██████████	██████████

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących przewagi wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów stosujących INS. Urzędowa cena zbytu z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania WIL+INS+MET jest nie-wyższy od kosztu stosowania INS+MET ██████████. Urzędowa cena zbytu z perspektywy NFZ, przy której koszt stosowania WIL+INS+MET jest nie-wyższy o ██████████.

Należy podkreślić, że zgodnie z art. 13 ust. 3 UoR, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, urzędowa cena zbytu leku Vimetso musi być nie-wyższa ██████████.

### 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości. Analiza jednokierunkowa obejmowała 6 lub 7 scenariuszy. W analizie probabilistycznej wnioskodawca przedstawił nieprawidłowo działający model oraz przyjął błędne założenia dotyczące modelowania. Wnioskodawca poprawił PSA na wezwanie Agencji, jednakże model wnioskodawcy nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego. Analitycy Agencji odstępują od oceny stabilności wyników wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. 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?	NIE	Wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona w ramach AE (patrz rozdział 3.1.2.2 <i>Ocena analityków Agencji</i> )
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wniosek obejmuje inne interwencje niż ocenione w ramach AE (patrz rozdział 3.1.2.2 <i>Ocena analityków Agencji</i> )
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 3.1.2.2 <i>Ocena analityków Agencji</i> )
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Wnioskodawca przedstawił CUA i CMA, w zależności od wybranej populacji
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Przyjęty horyzont jest zbyt krótki do ekonomicznej oceny wnioskowanego leku
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 (3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna wnioskodawcy wydaje się prawidłowa, jednak typ modelu w analizie użyteczności kosztów i podstawowa struktura są nieprawidłowe.

Należy jednak zwrócić uwagę, że wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona w ramach AE, inne interwencje niż ocenione w ramach AE, a wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami (patrz rozdziały 3.1.2.2 *Ocena analityków Agencji* i 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Przyjęty 2-letni horyzont czasowy jest zbyt krótki do ekonomicznej oceny wnioskowanego leku. Model wnioskodawcy nie uwzględnia śmiertelności pacjentów oraz możliwości dalszego leczenia cukrzycy po 2 latach analizy użyteczności kosztów z uwagi na zbyt krótki horyzont czasowy. Dwuletni horyzont czasowy nie pozwala na ocenę efektywności kosztowej wnioskowanego leku.

Analizy wnioskodawcy cechują liczne ww. ograniczenia, tym samym krytycznie niska wiarygodność. Analitycy Agencji uznają model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Vimetso.

Model wnioskodawcy cechuje niski poziom wykonania, w szczególności stosowanie długich formuł programu Excel, umieszczanie parametrów w formułach (w tym ceny wnioskowanej technologii, sic!) oraz chaotyczny kod VBA i błędnie działające makra. Skutkuje to błędami w działaniu modelu, z których część usunięto po wezwaniu w ramach sprawdzania zgodności z wymaganiami minimalnymi.

Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca nadal nieprawidłowo dyskontował koszty i efekty w modelu, co zostało poprawione przez analityków Agencji. Wnioskodawca w pierwszym roku analizy w formule na dyskonto zastosował podniesienie do 1. potęgi, tymczasem powinien do 0., tak aby dyskonto w pierwszym roku analizy wynosiło 1. W ten sposób dyskontowanie nie wpływa na koszty i efekty w pierwszym roku analizy, co jest zgodne z ogólną intuicją ekonomiczną.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki.

Wnioskodawca nie odnalazł odpowiednich badań pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej. Wnioskodawca raportuje, że jedna publikacja z badania obserwacyjnego EDGE przedstawia wyniki porównania WIL+MET vs. SUL+MET (Göke 2014b), jednak horyzont czasowy obserwacji w badaniu EDGE wynosił jeden rok. W przypadku pozostałych porównań wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów i nie uwzględniał danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, w związku z czym nie przeprowadził walidacji zewnętrznej. Analitycy Agencji podzielają stanowisko wnioskodawcy.

Wnioskodawca odnalazł analizy ekonomiczne Baptista 2017, Elmubark 2020, Kousoulakou 2017 i Viriato 2014. W opinii wnioskodawcy odnalezione analizy kosztów-użyteczności wykazały, że wildagliptyna w połączeniu z metforminą jest terapią efektywną kosztowo. W opinii analityków Agencji różnice w założeniach porównywanych analiz uniemożliwiają wyciągnięcie ww. wniosku.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji rozważali wydłużenie horyzontu czasowego CUA oraz zaimplementowanie śmiertelności pacjentów na podstawie dostępnych danych NFZ. Uznano jednak, że modelu wnioskodawcy nie można poprawić bez istotnego nakładu pracy, de facto oznaczającego zaprojektowanie i zbudowanie nowego modelu za wnioskodawcę, co wykracza poza weryfikację analiz wnioskodawcy. W szczególności model wnioskodawcy nie uwzględnia dalszego leczenia pacjentów, po nieskuteczności porównywanych leków, tj. wg założeń wnioskodawcy po 2 latach analizy.

Analitycy Agencji uznają model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Vimetso.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wildagliptyny w połączeniu z metforminą zawartych w leku Vimetso w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyróżniono następujące populacje:

- u dorosłych, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodoru metforminy w monoterapii;
- u dorosłych, już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

W ramach AWB wnioskodawcy oceniono etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

#### Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przeprowadzono oszacowania z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

#### Scenariusze i warianty

Istniejący

- finansowanie na obecnych zasadach: zastosowanie metforminy w monoterapii lub schematy dwulekowe.

Nowy

- finansowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą w leczeniu populacji docelowej w ramach katalogu A w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach istniejącej grupy limitowej 258.0.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej.

#### Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla kosztów pochodnej sulfonylomocznika, DDD pochodnych sulfonylomocznika oraz koszt insuliny bazowej. Zakres testowanych scenariuszy był ograniczony.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z ChPL stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2. nie uwzględniono chorych z przeciwwskazaniami do metforminy.

Na podstawie opublikowanych danych NFZ nie jest możliwe jednoznaczne określenie liczby chorych z cukrzycą typu 2, 30,6% chorych nie miało zareportowanego typu cukrzycy. [REDACTED]

[REDACTED]. Wnioskodawca oszacował, że roczna liczebność obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi [REDACTED] chorych w I roku i [REDACTED] chorych w II roku analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na oszacowania analityków Agencji w zakresie liczebności pacjentów stosujących metforminę. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku – 2021, metformina niezależnie od tego czy w monoterapii czy terapii skojarzonej była zastosowana u 2,38 mln pacjentów. Przyjmując jak w analizie wnioskodawcy, że [REDACTED]

chorych.

### Udziały

[REDACTED]

W drugim etapie uwzględniono rozpowszechnienie technologii (penetrację rynku), które przyjęto [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy w tym miejscu wskazać, że wnioskodawca nie przeprowadził faktycznej analizy przejęcia udziałów w rynku, brak również uzasadnienia dla takich wartości. Model analiz dostarczonych przez wnioskodawcę nie pozwala również na odniesienie się do innych technologii finansowanych i stosowanych przez pacjentów w określonym stanie klinicznym, takich jak akarboza, inhibitory SGLT-2 czy inhibitory GLP-1. Należy jednoznacznie również wskazać, że model leczenia cukrzycy ulega znacznym zmianom, na przestrzeni ostatnich kilku lat jest to widoczne w refundacji. Wizualizację dynamicznie zmieniających się udziałów opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy przedstawiono w rozdziale **3.3.3 Opcje terapeutyczne**.

### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty terapii i koszty zdarzeń niepożądanych. W ramach kosztów terapii uwzględniono koszty substancji czynnych (wildagliptyna, insulina, pochodna sulfonilomocznika i metformina), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi, tj. pasków i lancetów. W modelu uwzględniono zdarzenia związane ze stosowaną terapią: epizody hipoglikemii, epizody ciężkiej hipoglikemii oraz wzrost masy ciała.

Koszty substancji czynnych oszacowano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych, w związku z czym uznano, że charakteryzują się wiarygodnością.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym jak we wniosku	ok. 3 mln	
Liczebność populacji docelowej		
Pacjenci <sup>10</sup> stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (zł)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty produktu Vimetso zawierającego skojarzenie wildagliptyny z metforminą</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Oszacowane w analizie wnioskodawcy wydatki związane z refundacją leków dla scenariusza istniejącego wg modelu wynoszą [redacted], przy średniej kwocie refundacji w wysokości [redacted]. Oszacowanie to różni się od rzeczywiście poniesionych przez NFZ wydatków związanych z finansowaniem leczenia cukrzycy w ramach refundacji aptecznej. W roku 2021 leczenie 2,9 mln pacjentów wyniosło 1,3 mld zł, co wskazuje na średnią kwotę refundacji w wysokości 465,58 zł z dopłatą 121,89 zł. Zidentyfikowane różnice [redacted], jednak należy wskazać, że model wnioskodawcy uwzględniał wyłącznie finansowanie biguanidów, pochodnych sulfonilomocznika i insulin natomiast analitycy zawarli pełen zakres technologii sfinansowanych u pacjentów.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Vimetso, w wariantcie prawdopodobnym zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej spowoduje zmniejszenie kosztów. Łączne wydatki NFZ w populacji określonej przez wnioskodawcę jako docelowa w pierwszym roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) wyniosą [redacted] w 1. roku [redacted] w 2. roku refundacji. Wydatki związane wyłącznie z kosztem Vimetso wyniosą w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

<sup>10</sup> wnioskodawca w analizie przyjmuje wartość **pacjentolat**, będącą wynikiem mnożenia wyjściowej liczby pacjentów w subpopulacjach przez odsetek chorych skłonnych dopłacać za lek oraz prognozowaną wartość udziałów

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

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	nie przeprowadzono oszacowań w oparciu o alternatywne źródło danych nie uzasadniono braku oszacowania populacji pacjentów, w drodze badania rynku lub badania syndykatowego możliwego do przeprowadzenia
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
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?	NIE	wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami (patrz rozdz. 3.6)
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	wnioskodawca nie wskazał uprawnionego źródła informacji nie przedstawiono danych pozwalających na weryfikację założeń wnioskodawcy
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami (patrz rozdz. 3.6)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do opakowań
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były znacznie ograniczone, co może przekładać się na niewłaściwe wnioskowanie dotyczące stabilności wyników szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca wskazuje na brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2. Ponadto spodziewane rozpowszechnienie leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przyjęto na podstawie danych wewnętrznych wnioskodawcy. W analizie przyjęto również upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (100% compliance) i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Analitycy zwracają uwagę, że oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy opierają się wyłącznie na jednym źródle, które pomimo wysokiej wiarygodności (dane NFZ) na poziomie dostępności w domenie publicznej nie było precyzyjnym źródłem danych dla analizowanego problemu decyzyjnego, nie zidentyfikowano próby podjęcia przez wnioskodawcę konstrukcji wariantu oszacowania w oparciu o alternatywne źródło danych. Technologię alternatywną stanowią także agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd), inhibitory SGLT2 oraz akarboza, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, a które są finansowane w populacji docelowej pacjentów.

Należy również jednoznacznie wskazać, że przyjęcie znacznych uproszczeń związanych z:

- założeniem pełnej odpowiedzi na leczenie pacjentów,
- braku uwzględnienia w modelu czynnika ludzkiego w postaci odstępstw u części pacjentów od przestrzegania zaleceń lekarskich,
- nieodzworowania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującej większej, pełnej gamy technologii,
- częste zmiany podejścia polegające na intensyfikacji leczenia lub czasowej deeskalacji,
- nieuwzględnienia w ramach modelu śmiertelności pacjentów,

powoduje, że przedstawiona analiza **nie realizuje założeń** pozwalających na wiarygodne odniesienie się do przyszłego wpływu na budżet ocenianej technologii medycznej po objęciu jej finansowaniem.

W związku z brakiem oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży analitycy oszacowali, że realizacja maksymalnego wariantu analizy będzie skutkować zapewnieniem [redacted] w pierwszym roku dla produktu zawierającego 850 mg MET oraz ok. [redacted] z 1000 mg MET, wniosek zawiera identyczną deklarację dla prezentacji zapewnienia po [redacted].

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla koszt pochodnej sulfonylomocznika, DDD pochodnych sulfonylomocznika, koszt insuliny bazowej, dawkowania. Analizę przeprowadzono dla wariantu prawdopodobnego, wnioskowanie z analizy, rozumiane jako zmniejszenie wydatków płatnika w horyzoncie dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej, zmienia się w przypadku jednego scenariusza:

- [redacted]

Wybór testowanych parametrów był ograniczony.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała wiele ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane.

Uznano jednak, że przedstawienie właściwych dla oceny wyników de facto oznaczałoby zaprojektowanie i zbudowanie nowego modelu analizy wpływu na budżet, co wykracza poza zakres prac związanych z procesem weryfikacji analiz. Analitycy Agencji uznają model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leki. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny wpływu na budżet leku Vimetso.

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

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Vimetso spowoduje spadek wydatków płatnika. Jednak wnioskodawca wychodząc naprzeciw oczekiwaniom w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet przedstawił analizę racjonalizacyjną, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Proponowane rozwiązanie polega na możliwości obniżenia limitu finansowania, która wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych cetuksymabu oraz paliwizumabu. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania wildagliptyny z metforminą jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2: u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu metforminy w monoterapii, u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <https://www.canada.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19.12.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Vimetso” oraz „wildagliptin”. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Vimetso. W tabeli poniżej przedstawiono skrótowo rekomendacje refundacyjne dla preparatów wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą: 2 rekomendacje pozytywne, 1 pozytywna warunkowa oraz 1 negatywna.

Wytyczne podnoszą, że stała dawka metforminy nie miała wpływu na efekt zdrowotny (G-Ba 2013) oraz że połączenie wildagliptyny i metforminy jest zalecane, jednakże korzyść kliniczna z takiego połączenia nie jest duża (HAS 2021). Negatywna ocena wynikała z przyczyn formalnych – braku złożonego wniosku refundacyjnego (AWMSG 2013). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla wildagliptyny z metforminą (Eucreas)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2021 (Francja)</b>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komitet ocenił ponownie 12 produktów leczniczych zawierających 5 różnych gliptyn, włączając 6 skojarzeń o stałych dawkach gliptyny z metforminą. Niniejsza re-ewaluacja dotyczyła wskazania w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych w celu poprawy kontroli glikemicznej z innym produktem przeciwcukrzycowym, po niepowodzeniu diety i ćwiczeń poprzedzonych stosowaniem leku pierwszej linii z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.</p> <p>Komitet wydał pozytywną decyzję refundacyjną dla utrzymania refundacji wyłącznie w skojarzeniu z innym lekiem przeciwcukrzycowym (podwójna terapia w skojarzeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem lub potrójna terapia z metforminą i sulfonilomocznikiem lub metforminą i insuliną) dla następujących produktów leczniczych: (...) Eucreas (...).</p> <p>(...) Korzyść kliniczna z zastosowania produktu leczniczego Eucreas jest niska. Wcześniejsza ocena wskazywała, że korzyść kliniczna jest wystarczająca dla wszystkich powyższych leków, poza nielicznymi sytuacjami klinicznymi, gdy korzyść kliniczna była niska lub umiarkowana.</p>
<b>AWMSG 2013 (Walia)</b>	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Wildagliptyna/ metforminy chlorowodorek (Eucreas) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem w połączeniu z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z niedostateczną kontrolą podczas terapii metforminą i sulfonilomocznikiem, lub w leczeniu cukrzycy typu 2 w potrójnej terapii z insuliną w połączeniu z dietą i aktywnością fizyczną w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których insulina w stałej dawce i metformina w monoterapii nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemicznej.</p> <p>Z powodu braku wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny, produkt leczniczy Eucreas nie może być stosowany w ocenianym wskazaniu.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p><b>G-Ba 2013</b> <b>(Niemcy)</b></p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Wildagliptyna/ metformina w skojarzeniu, w stałych dawkach</p> <p>Dla większości punktów końcowych można przyjąć, że dawka metforminy nie miała wpływu na zmianę efektu lub niemożliwe było oszacowanie. Dla części punktów końcowych związanych z chorobowością lub działaniami niepożądanymi związanymi z dawkowaniem nie było możliwe oszacowanie wpływu na efekt kliniczny, ponieważ wnioskodawca nie dostarczył wystarczających dowodów lub wyniki uzyskane w populacji całkowitej nie były istotne statystycznie. Ogólnie rzecz biorąc, na podstawie wyników badania LAF237A2308 można wysnuć pewne wnioski odnośnie do skojarzenia wildagliptyny i metforminy w stałych dawkach.</p>
<p><b>SMC 2008</b> <b>(Szkocja)</b></p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b></p> <p>Tabletki powlekane zawierające wildagliptynę 50 mg i chlorowodorek metforminy 850 mg oraz wildagliptynę 50 mg i chlorowodorek metforminy 1000 mg (Eucreas 50/850 i Eucreas 50/1000) zostały zaakceptowane do ograniczonego stosowania w ramach SMC Scotland w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, którzy nie są w stanie uzyskać wystarczającej kontroli glikemii podczas terapii doustną metforminą w najwyższej tolerowanej dawce w monoterapii lub w u pacjentów, którzy są już leczeni terapią skojarzoną wildagliptyną i metforminą w osobnych tabletkach.</p> <p>Ograniczenie: Dodanie wildagliptyny do metforminy jest ograniczone do pacjentów, dla których dodanie sulfonylomocznika nie jest właściwe, i stanowi alternatywę dla innych leków takich jak tiazolidynediony. Skuteczność wildagliptyny z metforminą, mierzona z wykorzystaniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c), jest podobna jak tiazolidynedionów dodawanych na takim etapie choroby. (...)</p>



## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Vimetso 50 + 1000 mg

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Vimetso 50 + 1000 mg jest finansowany [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 46. Warunki finansowania leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Vimetso 50 + 850 mg

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Vimetso 50+850 mg jest finansowany [REDACTED]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 3 listopada 2022 r., o znakach: PLR.4500.2116.2022.2.JDZ i PLR.4500.2115.2022.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 3.11.2022 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. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł., 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989736248 oraz
- Vimetso (wildagliptyna + metformina), 60 tabl. powł., 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989736255,

w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

W dniu 21 listopada 2022 r., Minister Zdrowia, w odpowiedzi na prośbę Prezesa Agencji, wyraził zgodę na przesunięcie terminu wykonania zlecenia, z uwagi na dużą liczbę zleceń, które wpłynęły do Agencji. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji przyjęto 02.12.2022 r.

### Problem zdrowotny

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

W cukrzycy typu II wydzielanie insuliny zostaje zachowane, ale jest niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na jej działanie. Czynniki ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 są:

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ( $\geq 140/90$  mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) i/lub trójglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)).

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 i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego.

Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2.

Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

## Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Vimetso wskazał:

- u chorych wcześniej leczonych metforminą: pochodna sulfonylomocznika + metformina,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika: insulina bazowa + metformina,
- u chorych leczonych metforminą i insuliną: intensyfikacja leczenia insuliną + metformina.

Wybór opiera na wytycznych praktyki klinicznej oraz wskazaniach refundacyjnych leków finansowanych obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2.

Zdaniem analityków Agencji,

- w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (MET) należało przedstawić również porównanie z refundowanymi sitagliptyną + MET oraz akarbozą + MET,
- w populacji pacjentów stosujących SUL+MET, porównania z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +MET oraz inhibitorami SGLT2 (dapa-, kana-, empagliflozyna) +MET.

Niniejsza prośba została skierowana do wnioskodawcy w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych stawianych analizom. W odpowiedzi na prośbę Agencji, wnioskodawca podtrzymał swoje wcześniejsze stanowisko odnośnie wyboru komparatorów, argumentując je niskim zużyciem akarbozy i sitagliptyny oraz brakiem uwzględnienia akarbozy w wytycznych PTD 2022 oraz ograniczeniem kryteriów refundacji w przypadku agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2. Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko, że przedstawione analizy są niewystarczające do oceny wnioskowanego leku.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

### ➤ WIL+MET vs. SUL+MET

Filozof 2010 (513 WIL+MET, 494 SUL+MET; 52 tyg. follow-up)

- średnia redukcja HbA1c: -0,81% WIL+MET; -0,85% SUL+MET; MD=0,04 (95% CI: -0,13; 0,21); *(potwierdzono hipotezę non-inferiority)*;
- HbA1c <7,0%: 29,6% WIL+MET; 31,9% SUL+MET;
- HbA1c ≤6,5%: WIL+MET 15,4%; SUL+MET 21,1%, **p = 0,041** *(istotnie statystycznie gorsza interwencja oceniana w porównaniu do komparatora)*;
- FPG - WIL+MET nie gorsze niż SUL+MET; MD=0,21 (95% CI: -0,18; 0,60);
- skorygowana średnia zmiana FPG: -1,31 (SD: 2,75) WIL+MET; -1,52 (2,78) SUL+MET; p = 0,257;
- przyrost masy ciała: +0,08 kg WIL+MET; +1,36 kg SUL+MET, **p<0,001**.

Ferrannini 2009 (1 396 WIL+MET, 1 393 SUL+MET; 52 tyg. follow-up)

- średnia redukcja HbA1c: -0, WIL+MET; -0,53% SUL+MET; MD=0,09 (95% CI: 0,03; 0,15), **p=0,001** *(istotnie statystycznie gorsza interwencja oceniana w porównaniu do komparatora, potwierdzono hipotezę non-inferiority)*;
- HbA1c <7%: 54,1% WIL+MET; 55,5% SUL+MET;
- HbA1c bez hipoglikemii: 50,9% WIL+MET; 44,3% SUL+MET; **p=0,006**;
- FPG: -1,01 (SD: 2,01) WIL+MET; -1,14 (SD: 1,96) SUL+MET; MD=0,13 (CI 95%: -0,04; 0,30);
- masa ciała: -0,23 (SD: 3,68) kg WIL+MET; +1,56 (3,93) kg SUL+MET, MD=1,79 (-2,11; -1,47), **p<0,001**.

Matthews 2010 (1 562 WIL+MET, 1 556 SUL+MET; 104 tyg. follow-up)

- średnia redukcja HbA1c: -0,03% WIL+MET; -0,13% SUL+MET; MD=0,10 (CI 95%: 0,04; 0,16), **p=0,0004**
- HbA1c <7%: 36,9% WIL+MET, 38,3% SUL+MET;
- HbA1c ≤6,5%: 23,7 WIL+MET, 25,7% SUL+MET;
- HbA1c bez hipoglikemii: 36,0% WIL+MET, 28,8% SUL+MET; **p=0,004**;
- FPG: -0,54 (SD: 1,94) WIL+MET; -0,70 (SD: 1,91) SUL+MET; MD=0,16 (95% CI: -0,01; 0,33);
- masa ciała [kg]: -0,26 (SD: 4,32) WIL+MET; +1,19 (SD: 4,29) SUL+MET; MD 1,45 (-1,76, -1,14), **p<0,001**.

### ➤ WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania analizowanych terapii Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 badania RCT - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL) i LEAD-5 (INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL).

Analiza skuteczności wildagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w redukcji HbA1c oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5%.
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL.
- stosowanie WIL+MET+SUL powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do INS+MET+SUL, jednak dostępne dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

### ➤ WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS

Wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących WIL w połączeniu z MET i INS oraz intensyfikację insulinoterapii w połączeniu z MET. Zgodnie z AKL, z uwagi na „często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badania Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLC+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora”.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie, poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności. Dodanie wildagliptyny do terapii insuliną i metforminą okazało się IS bardziej skuteczne niż terapia insuliną i metforminą (+placebo) w zakresie:

- średniej zmiany stężenia HbA1c od wartości początkowych,
- odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie,
- odsetka chorych, którzy uzyskali HbA1c (z wyjściowym HbA1c ≥7%) oraz z wyjściowym HbA1c pomiędzy 7 a 8%)
- odsetka chorych którzy uzyskali HbA1c ≤ 6,5%,

przy czym należy pamiętać, że wildagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii.

## Analiza bezpieczeństwa

### ➤ WIL+MET vs. SUL+MET

#### Zdarzenia niepożądane ogółem

- Wyniki badania Ferrannini 2009 wskazują, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie WIL+MET niż w grupie SUL+MET (odpowiednio: OR=0,68 (95% CI: 0,57; 0,82) oraz OR=0,60 (95% CI: 0,44; 0,82), czego nie potwierdziły wyniki badania Filozof 2010, gdzie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.
- ZN związane z leczeniem, raportowane w badaniu Ferrannini 2009 występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET (OR=0,38 (95% CI: 0,32; 0,46)).
- Zgodnie z metaanalizą dla wyników badań Ferrannini 2009 i Filozof 2010, poważne ZN oraz potwierdzone ZN sercowo- i mózgowo-naczyniowe, występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET (odpowiednio: OR=0,73 (95% CI: 0,58; 0,93) oraz OR=0,55 (95% CI: 0,31; 0,96).
- Zgodnie z wynikami badania Matthews 2010, które odnoszą się do 104 tygodniowego okresu obserwacji istotnie statystycznie rzadziej grupie WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET występowały: zdarzenia niepożądane łącznie: OR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,95), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: OR=0,76 (95% CI: 0,60; 0,97), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=0,39 (95% CI: 0,34; 0,46).

### Hipoglikemia

Wyniki badania Ferranini 2009 wskazują, iż w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, w grupie leczonej WIL+MET istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej SUL+MET występowała:

- hipoglikemia łącznie: OR=0,09 (95% CI: 0,06; 0,13), RD=-0,15 (95% CI: -0,17; -0,12),
- hipoglikemia ciężka: OR=0,05 (95% CI: 0,00; 0,80), RD=-0,01 (95% CI: -0,01; 0,002),
- hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia: OR=0,04 (95% CI: 0,00; 0,73), RD=-0,01 (95% CI: -0,01; -0,003),
- hipoglikemia u pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c <7%: OR=0,08 (95% CI: 0,04; 0,15), RD=-0,17 (95% CI: -0,20; -0,14).

Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (104 tyg., Matthews 2010) są zbieżne z wynikami z badania Ferranini 2009. W badaniu Ferranini 2009 odnotowano łącznie 39 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 544 zdarzeń hipoglikemii w grupie SUL+MET. W badaniu Filozof 2010 odnotowano łącznie 6 zdarzeń hipoglikemii w grupie WIL+MET i 11 zdarzeń hipoglikemii w grupie SUL+MET.

### Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej wnioskowaną technologię WIL+MET odnotowano:

- zapalenie nosogardła, ból pleców, ból głowy oraz zawroty głowy.

U około dwukrotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy WIL+MET w porównaniu do grupy SUL+MET w czasie 52 tyg. i 104 tyg. obserwacji występowały:

- astenia, drżenie, nadpotliwość i głód.

Znacząco mniej zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie wg MedDRA odnotowano w grupie WIL+MET niż w grupie SUL+MET w zakresie:

- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

#### ➤ **WIL+MET+SUL vs. INS+MET+SUL**

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż u pacjentów leczonych terapią z wildagliptyną IS częściej niż u pacjentów leczonych terapią z insuliną występowały zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wystąpiły IS różnice.

#### ➤ **WIL+MET+INS vs. PLC+MET+INS**

W badaniu Kothny 2013 nie były dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa dla podgrupy pacjentów leczonych MET, zatem wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące całej populacji z badania. Należy mieć na uwadze, że metforminę stosowało 61,5% pacjentów (227 pacjentów w grupie WIL oraz 221 pacjentów w grupie PLC).

W grupie pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z insuliną i u części pacjentów z metforminą IS częściej niż w grupie leczonej placebo w skojarzeniu z insuliną i u części pacjentów z metforminą występowały zdarzenia niepożądane łącznie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze. W zakresie pozostałych punktów końcowych obie terapie uznano za porównywalne.

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

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów-użyteczności stosowania leku Vimetso (wildagliptyny w połączeniu z metforminą, WIL) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym leku Vimetso.

W analizach wnioskodawcy poprawiono nieprawidłowo zaimplementowane dyskontowanie. Przedstawione wyniki uwzględniają poprawkę analityków Agencji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WIL+MET w miejsce SUL+MET jest [redacted]. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej wynosi 175 926 zł. Należy zwrócić uwagę na [redacted] różnicę zarówno w efektach zdrowotnych [redacted], jak i w kosztach porównywanych technologii.



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WIL+MET+SUL jest tańsze od INS+MET+SUL w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Różnica kosztów wyniosła [redacted] i [redacted] zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie WIL+INS+MET jest droższe od INS+MET w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię. Różnica kosztów wyniosła [redacted] i [redacted] zł, odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

Progowa cena zbytu netto z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynosi [redacted]

[redacted] (podstawa limitu lek Anvildis, wildagliptyna, 56 tabl. 50 mg; grupa 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4).

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących przewagi wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów po niepowodzeniu MET+SUL. Urzędowa cena zbytu z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania WIL+MET jest nie-wyższy od kosztu stosowania INS+SUL+MET wynosi [redacted]

[redacted] (podstawa limitu lek Anvildis, wildagliptyna, 56 tabl. 50 mg; grupa 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4).

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących przewagi wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem w populacji pacjentów stosujących INS. Urzędowa cena zbytu z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt stosowania WIL+INS+MET jest nie-wyższy od kosztu stosowania INS+MET [redacted]

Należy podkreślić, że zgodnie z art. 13 ust. 3 UoR, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, urzędowa cena zbytu leku Vimetso musi być nie-wyższa [redacted].

Należy jednak zwrócić uwagę, że wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona w ramach AE, inne interwencje niż ocenione w ramach AE, a wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami. Przyjęty 2-letni horyzont czasowy jest zbyt krótki do ekonomicznej oceny wnioskowanego leku. Model wnioskodawcy nie uwzględnia śmiertelności pacjentów oraz możliwości dalszego leczenia cukrzycy po 2 latach analizy użyteczności kosztów z uwagi na zbyt krótki horyzont czasowy. Dwuletni horyzont czasowy nie pozwala na ocenę efektywności kosztowej wnioskowanego leku.

Analizy wnioskodawcy cechują liczne ww. ograniczenia, tym samym krytycznie niska wiarygodność. Wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji uznają model za niewystarczający do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Vimetso.

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

Oszacowane w analizie wnioskodawcy wydatki związane z refundacją leków dla scenariusza istniejącego wg modelu wynoszą [redacted] pacjentów, przy średniej kwocie refundacji w wysokości [redacted]. Oszacowanie to różni się od rzeczywiście poniesionych przez NFZ wydatków związanych z finansowaniem leczenia cukrzycy w ramach refundacji aptecznej. W roku 2021 leczenie 2,9 mln pacjentów wyniosło 1,3 mld zł, co wskazuje na średnią kwotę refundacji w wysokości 465,58 zł z dopłatą 121,89 zł. Zidentyfikowane różnice nie są znaczne, jednak należy wskazać, że model wnioskodawcy uwzględniał wyłącznie finansowanie biguanidów, pochodnych sulfonylomocznika i insulin natomiast analitycy zawarli pełen zakres technologii sfinansowanych u pacjentów.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Vimetso, w wariacie prawdopodobnym zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej spowoduje zmniejszenie kosztów. Łączne wydatki NFZ w populacji określonej przez wnioskodawcę jako docelowa w pierwszym roku refundacji w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) wyniosą [redacted] w 1. roku [redacted] w 2. roku refundacji. Wydatki związane wyłącznie z kosztem Vimetso wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla koszt pochodnej sulfonylomocznika, DDD pochodnych sulfonylomocznika, koszt insuliny bazowej, dawkowania. Analizę przeprowadzono dla wariantu prawdopodobnego, wnioskowanie z analizy, rozumiane jako zmniejszenie wydatków płatnika w horyzoncie dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej, zmienia się w przypadku jednego scenariusza:

W ograniczeniach należy wskazać, że oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy opierają się wyłącznie na jednym źródle, które pomimo wysokiej wiarygodności (dane NFZ) na poziomie dostępności w domenie publicznej nie było precyzyjnym źródłem danych dla analizowanego problemu decyzyjnego, nie zidentyfikowano próby podjęcia przez wnioskodawcę konstrukcji wariantu oszacowania w oparciu o alternatywne źródło danych. Technologie alternatywną stanowią także agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd), inhibitory SGLT2 oraz akarboza, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, a które są finansowane w populacji docelowej pacjentów. Należy również zwrócić uwagę, że przyjęcie znacznych uproszczeń związanych z: założeniem pełnej odpowiedzi na leczenie pacjentów, braku uwzględnienia w modelu czynnika ludzkiego w postaci odstępstw u części pacjentów od przestrzegania zaleceń lekarskich, nie odwzorowania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującej większej, pełnej gamy technologii, częste zmiany podejścia polegające na intensyfikacji leczenia lub czasowej deeskalacji, nie uwzględnienia w ramach modelu śmiertelności pacjentów, powodują, że przedstawiona analiza **nie realizuje założeń** pozwalających na wiarygodne odniesienie się do wpływu na budżet ocenianej technologii po objęciu jej finansowaniem.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne, 1 pozytywną warunkową oraz 1 negatywną.

Wytyczne podnoszą, że stała dawka metforminy nie miała wpływu na efekt zdrowotny (G-Ba 2013) oraz że połączenie wildagliptyny i metforminy jest zalecana, jednakże korzyść kliniczna z takiego połączenia nie jest duża (HAS 2021). Negatywna ocena wynikała z przyczyn formalnych – braku złożonego wniosku refundacyjnego (AWMSG 2013).

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

### Uwagi dot. komparatorów:

- W populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (MET) wnioskodawca przyjął, że komparatorem będzie SUL+MET (pochodna sulfonylomocznika + metformina). Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi sitagliptyną +MET oraz akarbozą +MET (**§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3-6. Rozporządzenia**<sup>11</sup>). Zgodnie z aktualnym brzemieniem § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia należy przedstawić porównania z „refundowanymi technologiami opcjonalnymi”. Porównanie z jednym, wybranym refundowanym komparatorem nie jest wystarczające do spełniania wymagań minimalnych.
- W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że komparatorem będzie insulina bazowa +MET. Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +MET oraz inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +MET (**§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3-6. Rozporządzenia**; patrz uwaga dot. komparatorów powyżej)

### Uwagi dot. interwencji:

- W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że interwencją będzie WIL+SUL+MET (wildagliptyna + pochodna sulfonylomocznika + metformina), a komparatorem stosowanie insuliny bazowej +MET. Pacjenci stosujący SUL+MET mogą jednak przechodzić na stosowanie WIL+MET (sulfonylomocznik rozważany jest jedynie w zmniejszonej dawce, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii). Wnioskodawca nie przedstawił porównań WIL+MET vs. insulina bazowa +MET (**§ 3-6. Rozporządzenia**).

### Uwagi dot. populacji:

- Wnioskodawca nie przedstawił analiz dla populacji pacjentów, którzy stosują WIL i MET w ramach dwóch osobnych produktów (dwóch tabletek), a po ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej przejdą na stosowanie leku Vimetso (**§ 3-6. Rozporządzenia**).

### Uwagi dot. analizy ekonomicznej:

- Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów dla porównania WIL+MET vs. SUL+MET w populacji pacjentów wcześniej stosujących MET, przy czym horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata. Długość horyzontu czasowego nie została przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Zaledwie 2-letni horyzont czasowy wydaje się zbyt krótki dla oceny efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji i nie umożliwi odzwierciedlenia w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami (patrz definicja horyzontu czasowego w **§ 3. pkt 3 Rozporządzenia**). Model wnioskodawcy nie uwzględnia śmiertelności pacjentów, zarówno ogólnej, jak i tej związanej z chorobą podstawową. Brak uwzględnienia śmiertelności powoduje, że model ekonomiczny w dłuższym horyzoncie czasowym byłby niewiarygodny.

<sup>11</sup> Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74)

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy były niezgodne z aktualnymi wytycznymi HTA AOTMiT 2016 roku, w szczególności w zakresie wyboru interwencji, populacji i komparatora (patrz rozdział 3.1.2.2 *Ocena analityków Agencji*). Dodatkowo wnioskodawca pozornie wypełnia inne zalecenia wytycznych, np. te dotyczące analiz wrażliwości, jednak ostatecznie przedstawione analizy cechują liczne ograniczenia, tym samym krytycznie niska wiarygodność.

Analitycy Agencji uznają analizy wnioskodawcy za niewystarczające do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Vimetso.

### 13. Produkty lecznicze refundowane w cukrzycy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat produktów leczniczych refundowanych w cukrzycy.

**Tabela 47. Wykaz produktów leczniczych finansowanych w cukrzycy – obwieszczenie obowiązujące od 1 stycznia 2023 r.**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDS	Zakres wskazań objętych refundacją
<b>14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich</b>									
Insulinum aspartum	Fiasp, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	5909991378059	66,42	69,74	63,92	ryczałt	19,07	Cukrzyca typu I
	Fiasp, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991306298	110,92	116,47	95,88	ryczałt	37,25	
	Insulin aspart Sanofi, r-r. do wstrz., 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	5909991429171	173,26	181,92	191,76	ryczałt	14,82	Cukrzyca
	NovoMix 30 Penfill, zaw. do wstrz. wkł., 100 j/ml	5 wkł. x 3 ml	5909990879915	114,48	120,2	95,88	ryczałt	40,98	
	NovoMix 50 Penfill, zaw. do wstrz. wkł., 100 j/ml	5 wkł. x 3ml	5909990614981	114,48	120,2	95,88	ryczałt	40,98	
	NovoRapid, r-r. do wstrz., 100 j/ml	1 fiol. x 10 ml	5909991369668	66,42	69,74	63,92	ryczałt	19,07	
	NovoRapid Penfill, r-r. do wstrz. wkł., 100 j/ml	5 wkł. x 3 ml	5909990451814	111,13	116,69	95,88	ryczałt	37,47	
Insulinum glulisinum	Apidra, r-r. do wstrz., 100 j./ml	1 fiol. x 10 ml	5909990008483	70,2	73,71	63,92	ryczałt	23,04	Cukrzyca
	Apidra, r-r. do wstrz., 100 j./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990008575	107,46	112,83	95,88	ryczałt	33,61	
	Apidra, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990617197	108	113,4	95,88	ryczałt	34,18	
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, r-r. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990237920	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4	Cukrzyca
	Gensulin M30 (30/70), zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909990958566	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8	
	Gensulin M30 (30/70), zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990853113	82,16	86,27	95,88	ryczałt	7,05	
	Gensulin M40 (40/60), zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909990958573	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8	
	Gensulin M40 (40/60), zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990853311	82,16	86,27	95,88	ryczałt	7,05	
	Gensulin M50 (50/50), zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909990958580	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8	
	Gensulin M50 (50/50), zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990853519	85,57	89,85	95,88	ryczałt	10,63	
	Gensulin N, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909990958597	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8	
	Gensulin N, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990852413	85,57	89,85	95,88	ryczałt	10,63	
	Gensulin R, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909990958603	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8	
	Gensulin R, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990852116	85,57	89,85	95,88	ryczałt	10,63	
	Humulin M3 (30/70), zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990246014	82,26	86,37	95,88	ryczałt	7,15	
	Humulin N, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990246717	82,26	86,37	95,88	ryczałt	7,15	
	Humulin R, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990247011	82,26	86,37	95,88	ryczałt	7,15	
	Insulatard Penfill, zaw. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990348923	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4	
	Insuman Basal, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990672448	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
Insuman Comb 25, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990672585	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Insuman Rapid, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990672363	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Mixtard 30 Penfill, zaw. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990238323	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4	
	Mixtard 50 Penfill, zaw. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990348121	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 2, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991022921	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 3, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991023027	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 4, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991023126	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 5, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991023324	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin N, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991022525	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin R, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991022822	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
Insulinum lisprum	Humalog, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990692422	114,7	120,44	95,88	ryczałt	41,22	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 i z nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
	Humalog Mix25, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	95,88	ryczałt	41,9	
	Humalog Mix50, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	95,88	ryczałt	41,9	
	Insulin Lispro Sanofi, r-r. do wstrz. we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	5909991333553	173,03	181,68	191,76	ryczałt	14,58	
	Liprolog, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909990005536	170	178,5	191,76	ryczałt	11,4	
	Liprolog Junior KwikPen, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. x 3 ml	5907677973123	84,24	88,45	95,88	ryczałt	9,23	
	Liprolog KwikPen, r-r. do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. x 3 ml	5999885490165	170	178,5	191,76	ryczałt	11,4	
<b>14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny</b>									
Insulinum degludecum+Insulinum aspartum	Ryzodeg, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml Penfill	5909991371562	112,38	118	133,66	30%	40,1	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 i z nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
Insulinum detemirum	Levemir, r-r. do wstrz. wkł., 100 j/ml	5 wkł. x 3 ml (Penfill)	5909990005741	181,44	190,51	152,97	30%	99,09	
Insulinum glarginum	Abasaglar, r-r. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909991201982	272,65	286,28	305,94	30%	91,78	
	Lantus, r-r. do wstrz., 100 j/ml	5 wkładów x 3 ml	5909990895717	169,56	178,04	152,97	30%	86,62	
	Lantus, r-r. do wstrz., 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990617555	169,56	178,04	152,97	30%	86,62	
	Toujeo, r-r. do wstrz. we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar x 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,2	458,91	30%	207,2	
<b>15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina</b>									
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990765423	5,4	5,67	7,36	ryczałt	3,77	Cukrzyca
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990765430	9,4	9,87	13,71	ryczałt	3,2	
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	5903792661600	13,12	13,78	18,79	ryczałt	4,8	



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990765379	2,59	2,72	3,68	ryczałt	3,41	
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	5909990765386	4,7	4,94	7,2	ryczałt	3,2	
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	5903792661563	6,57	6,9	10,03	ryczałt	3,2	
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990765393	4,32	4,54	6,26	ryczałt	3,47	
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990765409	8,1	8,51	12	ryczałt	3,2	
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	5903792661587	11,16	11,72	16,21	ryczałt	4,08	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991395322	13,28	13,94	7,36	ryczałt	12,04	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991395339	26,57	27,9	14,72	ryczałt	20,22	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	120 szt.	5909991395278	24,3	25,52	14,72	ryczałt	17,84	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991395247	7,39	7,76	3,68	ryczałt	8,46	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991395254	13,99	14,69	7,36	ryczałt	12,79	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	90 szt.	5909991395261	18,36	19,28	11,04	ryczałt	14,57	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991395285	10,53	11,06	5,52	ryczałt	10,49	
	Avamina SR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991395292	19,49	20,46	11,04	ryczałt	15,75	
	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991454722	15,79	16,58	14,72	ryczałt	8,9	
	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991454654	7,89	8,28	7,36	ryczałt	6,38	
	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991454708	11,85	12,44	11,04	ryczałt	7,73	
	Etform, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991352417	22,68	23,81	29,44	ryczałt	6,78	
	Etform, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909991352400	12,31	12,93	14,72	ryczałt	5,25	
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 x 10 szt.)	5909990698141	7,58	7,96	7,36	ryczałt	6,06	
	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 x 10 szt.)	5909990698172	11,37	11,94	11,04	ryczałt	7,23	
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 x 10 szt.)	5909990698257	10,47	10,99	12,51	ryczałt	5,17	
	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 x 10 szt.)	5909990698271	15,7	16,49	18,77	ryczałt	6,29	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	120 szt.	7613421049331	38,7	40,64	29,44	ryczałt	23,61	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	7613421049317	9,68	10,16	7,36	ryczałt	8,26	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	7613421049324	19,34	20,31	14,72	ryczałt	12,63	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	120 szt.	7613421049270	19,34	20,31	14,72	ryczałt	12,63	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	7613421049256	4,84	5,08	3,68	ryczałt	5,77	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	7613421049263	9,68	10,16	7,36	ryczałt	8,26	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	120 szt.	7613421049300	29,02	30,47	22,08	ryczałt	18,2	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	7613421049287	7,25	7,61	5,52	ryczałt	7,04	
	Etform SR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	7613421049294	14,52	15,25	11,04	ryczałt	10,54	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5903060614444	22,31	23,43	29,44	ryczałt	6,4	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990078974	5,65	5,93	7,36	ryczałt	4,03	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990078981	11,86	12,45	14,72	ryczałt	4,77	
	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	5909990078998	17,14	18	22,08	ryczałt	5,73	
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5903060614406	11,16	11,72	14,72	ryczałt	4,04	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990078943	3,21	3,37	3,68	ryczałt	4,06	
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	5909990078950	6,4	6,72	7,36	ryczałt	4,82	
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	5909990078967	8,56	8,99	11,04	ryczałt	4,28	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	5903060614420	18,96	19,91	25,02	ryczałt	5,82	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990079001	4,74	4,98	6,26	ryczałt	3,91	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990079025	9,49	9,96	12,51	ryczałt	4,14	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	5909990079032	14,58	15,31	18,77	ryczałt	5,11	
	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990789306	9,5	9,98	12,51	ryczałt	4,16	
	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 x 15 szt.)	5909990717248	5,67	5,95	7,36	ryczałt	4,05	
	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	3,68	ryczałt	4,88	
	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990789290	5,51	5,79	6,26	ryczałt	4,72	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909990864461	31,04	32,59	14,72	ryczałt	24,91	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 500 mg	30 szt. (2 x 15 szt.)	5909990624751	7,4	7,77	3,68	ryczałt	8,46	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 500 mg	60 szt. (4 x 15 szt.)	5909990624768	15,52	16,3	7,36	ryczałt	14,4	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 750 mg	30 szt.	5909990213429	11,1	11,66	5,52	ryczałt	11,09	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 750 mg	60 szt.	5909990213436	23,27	24,43	11,04	ryczałt	19,72	
	Metcrean, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909991415365	4,7	4,94	7,2	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909991415372	9,4	9,87	13,71	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	5909991415389	14,09	14,79	19,8	ryczałt	4,8	
	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909991415303	2,34	2,46	3,63	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	5909991415310	4,7	4,94	7,2	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	5909991415327	7,04	7,39	10,52	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909991415334	3,99	4,19	6,18	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909991415341	7,97	8,37	11,86	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	5909991415358	11,96	12,56	17,05	ryczałt	4,08	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991415686	9,88	10,37	7,36	ryczałt	8,47	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991415693	19,76	20,75	14,72	ryczałt	13,07	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991415624	4,94	5,19	3,68	ryczałt	5,88	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991415631	9,87	10,36	7,36	ryczałt	8,46	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	90 szt.	5909991415648	14,81	15,55	11,04	ryczałt	10,84	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991415655	7,41	7,78	5,52	ryczałt	7,21	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991415662	14,82	15,56	11,04	ryczałt	10,85	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991425845	20,52	21,55	27,56	ryczałt	6,4	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991252069	21,6	22,68	28,69	ryczałt	6,4	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,71	6	7,36	ryczałt	4,1	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909991425821	10,26	10,77	14,61	ryczałt	3,2	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,18	11,74	14,72	ryczałt	4,06	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	5909991425838	15,39	16,16	21,17	ryczałt	4,8	
	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	5909990933198	16,84	17,68	22,08	ryczałt	5,41	
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,79	3,98	3,68	ryczałt	4,68	
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	7,58	7,96	7,36	ryczałt	6,06	
	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,28	5,54	6,26	ryczałt	4,47	
	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	10,47	10,99	12,51	ryczałt	5,17	
	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	5909990935277	15,7	16,49	18,77	ryczałt	6,29	
	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991404918	11,71	12,3	7,36	ryczałt	10,4	
	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991404925	23,43	24,6	14,72	ryczałt	16,92	
	Metformax SR 500, tabl. o przed. uwl., 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,56	7,94	3,68	ryczałt	8,63	
	Metformax SR 500, tabl. o przed. uwl., 500 mg	60 szt.	5909990933167	15,24	16	7,36	ryczałt	14,09	
	Metformax SR 500, tabl. o przed. uwl., 500 mg	90 szt.	5909990933174	22,86	24	11,04	ryczałt	19,29	
	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991404895	9,02	9,47	5,52	ryczałt	8,9	
	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991404901	18,04	18,94	11,04	ryczałt	14,23	
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	4,37	4,59	6,85	ryczałt	3,2	
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990705474	2,34	2,46	3,63	ryczałt	3,2	
	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990705726	3,72	3,91	5,9	ryczałt	3,2	
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	5909990221028	22,36	23,48	29,44	ryczałt	6,45	
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990220984	5,59	5,87	7,36	ryczałt	3,98	
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990220991	11,18	11,74	14,72	ryczałt	4,06	
	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	5909990221004	16,77	17,61	22,08	ryczałt	5,34	
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909990457236	11,19	11,75	14,72	ryczałt	4,07	
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	5909990457212	3,19	3,35	3,68	ryczałt	4,04	
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	5909990457229	5,59	5,87	7,36	ryczałt	3,98	
	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	4013054024331	8,39	8,81	11,04	ryczałt	4,1	
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	5909990457335	19,07	20,02	25,02	ryczałt	5,92	
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	5909990457311	4,75	4,99	6,26	ryczałt	3,92	
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328	9,45	9,92	12,51	ryczałt	4,11	
	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	4013054024348	14,31	15,03	18,77	ryczałt	4,83	
	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	120 szt.	5909991394585	44,71	46,95	29,44	ryczałt	29,92	
	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991394554	11,18	11,74	7,36	ryczałt	9,84	
	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	120 szt.	5909991394462	23,36	24,53	14,72	ryczałt	16,85	
	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991394431	5,79	6,08	3,68	ryczałt	6,77	
	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	120 szt.	5909991394516	33,53	35,21	22,08	ryczałt	22,94	
	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991394486	8,38	8,8	5,52	ryczałt	8,23	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991271756	11,74	12,33	7,36	ryczałt	10,43	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991271763	23,49	24,66	14,72	ryczałt	16,98	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991271695	5,89	6,18	3,68	ryczałt	6,87	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991271701	11,77	12,36	7,36	ryczałt	10,46	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991271732	8,82	9,26	5,52	ryczałt	8,69	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991271749	17,65	18,53	11,04	ryczałt	13,82	
	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991453558	9,31	9,78	7,36	ryczałt	7,88	
	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991453572	18,62	19,55	14,72	ryczałt	11,87	
	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991453497	4,65	4,88	3,68	ryczałt	5,57	
	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991453473	9,31	9,78	7,36	ryczałt	7,88	
	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991453510	6,99	7,34	5,52	ryczałt	6,77	
	Zenofor SR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991453534	13,98	14,68	11,04	ryczałt	9,97	
<b>16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika</b>									
<b>Gliclazidum</b>	Clazicon, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909991267155	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41	Cukrzyca
	Clazicon, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991267162	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41	
	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	5909990359912	8,59	9,02	5,49	ryczałt	8,39	
	Diagen, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991216023	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41	
	Diaprel MR, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909990443017	20,79	21,83	8,23	ryczałt	19,17	
	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	5909990911127	13,23	13,89	8,23	ryczałt	11,23	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909990647224	11,99	12,59	8,23	ryczałt	9,93	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	90 szt.	5909990647231	17,98	18,88	12,35	ryczałt	14,64	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991056100	11,88	12,47	8,23	ryczałt	9,81	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991056131	23,76	24,95	16,46	ryczałt	18,88	
	Gliclada, tabletki o przed. uwl., 90 mg	30 szt.	5909991267230	19,32	20,29	12,35	ryczałt	16,05	
	Gl kuron, tabletki o przed. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991256548	9,07	9,52	8,23	ryczałt	6,85	
	Gl kuron, tabletki o przed. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991263171	18,14	19,05	16,46	ryczałt	12,98	
	Oziclide MR, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	30 tabl.	5909991226299	11,99	12,59	8,23	ryczałt	9,93	
	Oziclide MR, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	60 tabl.	5909991226305	23,98	25,18	16,46	ryczałt	19,1	
	Salson, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991267186	8,91	9,36	8,23	ryczałt	6,7	
	Salson, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991267193	17,82	18,71	16,46	ryczałt	12,64	
	Symazide MR 30, tabletki o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909991291648	8,75	9,19	8,23	ryczałt	6,53	
	Symazide MR 60, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	30 tabl.	5909991257392	9,57	10,05	8,23	ryczałt	7,39	
Symazide MR 60 mg, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991257408	17,5	18,38	16,46	ryczałt	12,31		
<b>Glimepiridum</b>	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990744817	4,46	4,68	4,12	ryczałt	5,01	
	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	8,23	ryczałt	5,5	
	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990745012	12,74	13,38	12,35	ryczałt	9,14	
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	ryczałt	6,4	
	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990566082	3,83	4,02	4,12	ryczałt	4,35	
	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990566105	6,64	6,97	8,23	ryczałt	4,31	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990566129	9,47	9,94	12,35	ryczałt	5,7	
	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990566143	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,4	
	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991097615	3,88	4,07	4,12	ryczałt	4,4	
	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991097516	7,85	8,24	8,23	ryczałt	5,58	
	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991097417	11,55	12,13	12,35	ryczałt	7,89	
	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991097318	13,81	14,5	16,46	ryczałt	8,43	
	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990337453	2,97	3,12	4,12	ryczałt	3,45	
	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990337521	5,94	6,24	8,23	ryczałt	3,58	
	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990338078	8,91	9,36	12,35	ryczałt	5,12	
	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990338146	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,4	
	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990338207	18,04	18,94	24,18	ryczałt	9,6	
	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990570348	2,72	2,86	4,11	ryczałt	3,2	
	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990570355	5,57	5,85	8,22	ryczałt	3,2	
	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990570362	7,68	8,06	11,37	ryczałt	4,8	
	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990573196	10,8	11,34	15,33	ryczałt	6,4	
Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	5909990570379	17,81	18,7	23,93	ryczałt	9,6		
<b>Glipizidum</b>	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990791712	9,72	10,21	4,12	ryczałt	10,54	
<b>17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza</b>									
<b>Acarbosum</b>	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990893423	13,28	13,94	18,23	30%	5,47	Cukrzyca
	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990893386	9,4	9,87	9,12	30%	6,08	
	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990285518	13,28	13,94	18,23	30%	5,47	
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990285419	7,45	7,82	9,12	30%	4,03	
<b>85.0, Hormony trzustki - glukagon</b>									
<b>Glucagoni hydrochloridum</b>	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrz., 1 mg	1 fiol.	5909990693313	51,79	54,38	64,32	ryczałt	3,2	Cukrzyca
<b>251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny</b>									
<b>Canagliflozinum</b>	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909991096106	156,6	164,43	178,14	30%	56,27	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami, z HbA1c $\geq$ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
<b>Dapagliflozinum</b>	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990975884	153,9	161,6	178,14	30%	53,44	
<b>Empagliflozinum</b>	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991138509	146,99	154,34	166,26	30%	54	
<b>252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1</b>									
<b>Dulaglutidum</b>	Trulicity, r-r. do wstrz., 0.75 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	5909991219130	169,02	177,47	178,86	30%	68,98	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co
	Trulicity, r-r. do wstrz., 1.5 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	5909991219161	169,02	177,47	178,86	30%	68,98	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją	
	Trulicity, r-r. do wstrz., 3 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	8594012697638	169,02	177,47	178,86	30%	68,98	najmniej dwoma lekami, z HbA1c $\geq$ 7,5%, z otyłością definiowaną jako oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	
	Trulicity, r-r. do wstrz., 4,5 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	8594012697645	169,02	177,47	178,86	30%	68,98		
	<b>Semaglutidum</b>	Ozempic, r-r. do wstrz., 0,25 mg	1 wstrz. x 1,5 ml	5909991389901	320,76	336,8	357,72	30%		107,32
Ozempic, r-r. do wstrz., 0,5 mg		1 wstrz. x 1,5 ml	5909991389918	320,76	336,8	357,72	30%	107,32		
Ozempic, r-r. do wstrz., 1 mg		1 wstrz. x 3 ml	5909991389956	320,76	336,8	357,72	30%	107,32		
<b>258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4</b>										
<b>Sitagliptinum</b>	Januvia, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909990055920	69,66	73,14	41,62	30%	51,61		W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)
	Jazeta, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991480509	37,8	39,69	41,62	30%	18,16		
	Juzina, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5907594032880	35,64	37,42	41,62	30%	15,89		
	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5995327182650	34,56	36,29	41,62	30%	14,76		
	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	5995327182667	69,12	72,58	83,24	30%	25,61		
	Maysiglu, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	3838989721473	37,8	39,69	41,62	30%	18,16		
	Sigletic, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991424558	39,42	41,39	41,62	30%	19,86		
	Simlerid, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5907626709803	35,1	36,86	41,62	30%	15,33		
	Sitagliptin Adamed, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991421137	39,85	41,84	41,62	30%	20,31		
	Sitagliptin BIOTON, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5903792662263	31,32	32,89	40,49	30%	12,15		
	Sitagliptin STADA, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991481131	32,36	33,98	41,58	30%	12,47		
	Sitagliptin SUN, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991473174	37,8	39,69	41,62	30%	18,16		
	Sitagliptin SUN, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909991473105	18,9	19,85	20,81	30%	10,18		
Symglictin, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5905669739351	37,77	39,66	41,62	30%	18,13			
<b>Sitagliptinum+Metformini hydrochloridum</b>	Depepsit Met, tabl. o zmd. uwl., 100+1000 mg	28 szt.	5900411004657	54,22	56,93	41,62	30%	35,4	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)	
	Depepsit Met, tabl. o zmd. uwl., 50+1000 mg	56 szt.	5900411003551	54,22	56,93	41,62	30%	35,4		
	Depepsit Met, tabl. o zmd. uwl., 50+500 mg	56 szt.	5900411002998	54,22	56,93	41,62	30%	35,4		
	Eprocliv, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5907626709728	35,1	36,86	41,62	30%	15,33		
	Jamesi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5909991483739	37,8	39,69	41,62	30%	18,16		
	Janumet, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5909990929771	69,66	73,14	41,62	30%	51,61		
	Maymetsi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	3838989744557	37,8	39,69	41,62	30%	18,16		
	Maymetsi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	3838989744571	37,8	39,69	41,62	30%	18,16		
	Metformax Combi, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	5909991483265	40,5	42,53	44,59	30%	19,29		
	Metformax SR Combi, tabl. zmd.uwl., 50+1000 mg	60 szt.	5909991488659	58,08	60,98	44,59	30%	37,74		
	Metsigletic, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5909991451172	39,42	41,39	41,62	30%	19,86		
Metsigletic, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	5909991451042	39,42	41,39	41,62	30%	19,86			



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	5901812162076	32,4	34,02	41,62	30%	12,49	
	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	7613421058876	59,97	62,97	20,81	30%	53,3	
	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	7613421058883	119,99	125,99	41,62	30%	104,46	
	Glypviso, tabl., 50 mg	60 szt.	5909991372385	34,72	36,46	44,43	30%	13,33	
	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	5909991457556	17,01	17,86	20,81	30%	8,19	
	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	5909991457570	34,02	35,72	41,62	30%	14,19	
	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	5909991401863	16,31	17,13	20,81	30%	7,46	
	Viglita, tabl., 50 mg	56 szt.	5909991401887	32,62	34,25	41,62	30%	12,72	

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Ferrannini 2009</b>	Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Feb;11(2):157-66.
<b>Filozof 2010</b>	Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. <i>Diabet Med.</i> 2010 Mar;27(3):318-26.
<b>Kothny 2013</b>	Kothny W, Foley J, Kozlovski P et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Mar;15(3):252-7.
<b>LEAD-5</b>	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia.</i> 2009 Oct;52(10):2046-55.
<b>Lukashevich 2014</b>	Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy, and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 May;16(5):403-9.
<b>Matthews 2010</b>	Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010 Sep;12(9):780-9.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AACE 2022</b>	Blonde L, Umpierrez GE, Reddy S et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan -2022 Update. <i>Endocrine Practice</i> 28 (2022) 923e1049. <a href="https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00576-6/fulltext">https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00576-6/fulltext</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>ADA/ EASD 2022</b>	Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia.</i> 2022 Sep 24. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36148880/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36148880/</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>AWMSG 2013</b>	All Wales Medicines Strategy Group. Vildagliptin/metformin hydrochloride (Eucreas®) for the treatment of type 2 diabetes mellitus in combination with a sulphonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea; or treatment of type 2 diabetes mellitus as triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control. February 2013. <a href="https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-vildagliptin-metformin-hydrochloride-eucreas-1930/">https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-vildagliptin-metformin-hydrochloride-eucreas-1930/</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>DCCPGEC 2020</b>	Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. <i>Can J Diabetes.</i> 2020 Oct;44(7):575-591. <a href="https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update">https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>G-Ba 2013</b>	Zusammenfassende Dokumentation Stand: 21. Mai 2014 1 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- L): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vildagliptin/Metformin Vom 1. Oktober 2013. <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/1826/">https://www.g-ba.de/beschluesse/1826/</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>HAS 2021</b>	Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Summary, 21 July 2021 alogliptin: VIPIDIA 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg film-coated tablets; alogliptin/metformin: VIPDOMET 12.5 mg/1,000 mg film-coated tablets; linagliptin: TRAJENTA 5 mg film-coated tablets; linagliptin/metformin: JENTADUETO 2.5 mg/1,000 mg film-coated tablets; saxagliptin: ONGLYZA 5 mg film-coated tablets; saxagliptin/metformin: KOMBOGLYZE 2.5 mg/1,000 mg film-coated tablets; sitagliptin, JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg film-coated tablets, XELEVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg film-coated tablets; sitagliptin/metformin: JANUMET 50 mg/1,000 mg film-coated tablets, VELMETIA 50 mg/1,000 mg film-coated tablets, vildagliptin: GALVUS 50 mg tablets; vildagliptin/metformin: EUCREAS 50 mg/1,000 mg film-coated tablets, Re-evaluation. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984522/fr/eucreas-icandra-vildagliptine/-metformine">https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984522/fr/eucreas-icandra-vildagliptine/-metformine</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>NICE 2015/ 2022</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng28">https://www.nice.org.uk/guidance/ng28</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>PTD 2022</b>	Czupryniak L, Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Curr Top Diabetes</i> , 2022; 2 (1): 1–134. <a href="https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTID-1-2022-pl.pdf">https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTID-1-2022-pl.pdf</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.
<b>RACG 2022</b>	The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. <a href="https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/diabetes/introduction">https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/diabetes/introduction</a> , data odczytu: 05.01.2023 r.

**SMC 2008** Scottish Medicines Consortium. vildagliptin 50mg / metformin hydrochloride 850mg film coated tablets and vildagliptin 50mg / metformin hydrochloride 1000mg film coated tablets (Eucreas® 50mg/850mg and 50mg/1000mg) (No. 477/08). 06 June 2008. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vildagliptinmetformin-eucreas-abbreviatedsubmission-47708/>, data odczytu: 05.01.2023 r.

**Pozostałe publikacje**

**AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016, dostęp 30.01.2022 r.

[https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf)

**Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modelling in type 2 diabetes. Value Health. 2014 Jun;17(4):462-70.

**ChPL Vimetso** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimetso <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public;> data odczytu: 05.01.2023 r.

**Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna. Nr: WS.4230.2.2022. Data ukończenia: 11.08.2022 r.

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/056/AWA/56\\_AWA\\_WS.4230.2.2022\\_Jardiance\\_2022\\_08\\_12\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/056/AWA/56_AWA_WS.4230.2.2022_Jardiance_2022_08_12_REOPTR.pdf), data odczytu: 05.01.2023 r.

**FDA 2015** FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. Safety Announcement [8-28-2015]