



# Sitagliptyna (Maysiglu<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022



**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA Polska Sp. z o.o.

**Zamawiający**

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

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania sitagliptyny (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu® (Maysiglu ChPL).

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („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”).

Wnioskowane rozszerzenie wskazań dla sitagliptyny polega na:

1. możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),
3. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,
4. możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

1. chorzy wcześniej nieleczeni,
2. chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy),
3. chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
4. chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną** (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej Analizy klinicznej. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika (w monoterapii) wśród dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Uznając porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo sitagliptyny i insuliny glargine (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika lub w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) oraz sitagliptyny w połączeniu z insuliną i intensyfikacji leczenia insuliną (z lub bez metforminy) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kosztów terapii oraz kosztów zdarzeń niepożądanych.

### **Struktura i parametry analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i chorego w horyzoncie czasowym wynikającym z dostępnych badań klinicznych (analiza kosztów-użyteczności) lub w rocznym horyzoncie czasowym (analiza minimalizacji kosztów; założenie).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Maysiglu® (Maysiglu ChPL) oraz badaniami klinicznymi, przyjęto dawkowanie sitagliptyny na poziomie 100 mg raz dziennie.

#### Populacja chorych wcześniej nieleczonych

W ramach analizy kosztów-użyteczności sitagliptynę porównywano z pochodną sulfonilomocznika. Dane dotyczące dawkowania pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu) oraz bezpieczeństwa terapii tj. występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii oraz średniej zmiany masy ciała wśród chorych na cukrzycę typu 2, przyjęto na podstawie badania Tamez-Pérez 2015.

#### Populacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika

Sitagliptynę porównywano z insuliną bazową. Ze względu na brak dowodów naukowych dla porównania sitagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika, średnią dawkę dobową insuliny bazowej i pochodnej sulfonilomocznika przyjęto analogicznie jak w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika (odpowiednio na podstawie badania Russel-Jones 2009 i WHO DDD).

Biorąc pod uwagę brak możliwości wykazania przewagi jednej terapii nad drugą, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z uwzględnieniem koszt zakupu leków (nie analizowano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych).

#### Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Sitagliptynę porównywano z insuliną bazową. Analizowane leki dodawane były do leczenia metforminą 2 g/d i pochodną sulfonilomocznika (2 mg/d dla glimepirydu na podstawie WHO; dla pozostałych pochodnych sulfonilomocznika analogicznie na podstawie danych WHO). Średnią dawkę dobową insuliny bazowej przyjęto na podstawie LEAD-5 (Russel-Jones 2009).

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badań Hermansen 2007 i Moses 2016. Ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa analizowanych terapii, co wykazano w ramach porównania pośredniego (patrz: *Analiza kliniczna*), dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

### Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce

Sitagliptynę w połączeniu z insuliną porównywano z intensyfikacją leczenia insuliną. Analizowane terapie mogły być dodane do metforminy (2 g/d) - odsetki chorych stosujących jednocześnie metforminę przyjęto na podstawie badania Mathiu 2015. Średnią dawkę dobową insuliny w ramieniu interwencji, tj. podczas stosowania sitagliptyny, oraz w ramieniu komparatora, tj. w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną, przyjęto na podstawie badania Mathiu 2015 po 24 tygodniach odpowiednio na 54,8 IU i 59,9 IU.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badań Mathiu 2015 i Visboll 2010. Biorąc pod uwagę konserwatywne założenie o braku różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. sitagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną, w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną, dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

Wnioskowane jest włączenie sitagliptyny (Maysiglu) do istniejącej grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%. Wnioskowana cena zbytu netto dla sitagliptyny (Maysiglu) wynosi [REDACTED]

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych (Beaudet 2014, ERG/NICE 2012). Parametry kosztowe oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych (leku refundowane, wyroby medyczne, tj. paski do oznaczania glukozy we krwi i igły), danych apteki internetowej (wyroby medyczne, tj. nakłuwacze) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ (procedury medyczne).

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną (analiza kosztów-użyteczności) i deterministyczną analizę wrażliwości (analiza kosztów-użyteczności i analiza minimalizacji kosztów).

### **Wyniki analizy**

#### Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (SUL) u chorych wcześniej nieleczonych:

- perspektywa NFZ:

[REDACTED] Stosowanie sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] przy kosztach wyższych o [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].

[REDACTED] Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, sitagliptyna była terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonylomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED]

- perspektywa wspólna:

- Stosowanie sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] przy kosztach [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].
- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, sitagliptyna była terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonilomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED].

Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z insuliną bazową (INS) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania pochodnej sulfonilomocznika (SUL):

- perspektywa NFZ:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+SUL.
  - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+SUL [REDACTED].
- perspektywa wspólna:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+SUL.
  - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+SUL [REDACTED].

Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z insuliną bazową (INS) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (MET+SUL):

- perspektywa NFZ:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.
  - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL [REDACTED].
- perspektywa wspólna:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED].

█ w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.

█ W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+MET+SUL jest █ niż koszt terapii INS+MET+SUL █

Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania stałej dawki insuliny bazowej (INS):

- perspektywa NFZ:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+INS+/-MET wiązałyby się █ w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.
- perspektywa wspólna:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+INS+/-MET wiązałyby się █ w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.

## Wnioski

W populacji chorych wcześniej nieleczonych, dla warunków określonych w modelu **sitagliptyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość**. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że leczenie sitagliptyną zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, jest poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita*. **Sitagliptyna stanowi zatem terapię opłacalną w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych.**

W populacji chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika, **stosowanie sitagliptyny związane jest z █ kosztami niż stosowanie insuliny bazowej** zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Z kolei w populacji chorych leczonych wcześniej inuliną bazową w stałej dawce, stosowanie sitagliptyny związane jest z █ kosztami niż intensyfikacja leczenia insuliną w wariancie analizy z perspektywy NFZ oraz w wariancie analizy z perspektywy wspólnej.

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla sitagliptyny, refundowanej już w wielu krajach na świecie, poprzez dostosowanie wskazania refundacyjnego względem wskazania rejestracyjnego **pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej**. Stosowanie sitagliptyny, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2020 - w terapii dwu- i trzylekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017). Objęcie refundacją sitagliptyny we wnioskowanym wskazaniu (zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym) zapewni chorym dostęp do leczenia zgodnego z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej.



W wyniku rozszerzenia i dostosowania wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny do wskazania rejestracyjnego **spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii, co pozwoli **wydłużyć czas trwania tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii**, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2. Otrzymane wyniki analizy ekonomicznej stanowią przesłankę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sitagliptyny.

## **Słowa kluczowe**

sitagliptyna, cukrzyca typu 2, analiza kosztów-użyteczności, analiza minimalizacji kosztów

# Spis treści

Streszczenie .....	4
Słowa kluczowe .....	10
Spis treści .....	11
Wykaz skrótów i akronimów .....	13
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Uzasadnienie kliniczne .....</b>	<b>17</b>
<b>3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....</b>	<b>20</b>
<b>4 Strategia i technika analityczna .....</b>	<b>22</b>
<b>5 Perspektywa .....</b>	<b>23</b>
<b>6 Horyzont czasowy .....</b>	<b>24</b>
<b>7 Model .....</b>	<b>25</b>
7.1 Opis modelu .....	25
7.2 Źródła danych - dostępne badania i porównania .....	26
7.3 Zdarzenia niepożądane .....	27
7.4 Użyteczności stanów zdrowia .....	30
7.5 Parametry kosztowe .....	31
7.5.1 Koszty terapii .....	32
7.5.2 Koszty zdarzeń niepożądanych .....	36
7.6 Dyskontowanie .....	37
7.7 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	37
7.8 Walidacja modelu .....	38
7.8.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	38
7.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	40
7.9 Analiza wrażliwości .....	44
7.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości .....	44
7.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	46
7.10 Analiza progowa .....	46
<b>8 SITA vs SUL .....</b>	<b>48</b>
8.1 Perspektywa NFZ .....	48
8.1.1 Analiza podstawowa .....	48
8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości .....	49

---

8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	49
8.1.4	Analiza progowa.....	51
8.2	Perspektywa wspólna .....	51
8.2.1	Analiza podstawowa.....	51
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	52
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	52
8.2.4	Analiza progowa.....	54
<b>9</b>	<b>SITA vs INS (w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika).....</b>	<b>55</b>
9.1	Perspektywa NFZ .....	55
9.2	Perspektywa wspólna .....	56
9.3	Analiza kosztów i wyników zdrowotnych.....	57
<b>10</b>	<b>SITA vs INS (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika).....</b>	<b>58</b>
10.1	Perspektywa NFZ .....	58
10.2	Perspektywa wspólna .....	59
10.3	Analiza kosztów i wyników zdrowotnych.....	60
<b>11</b>	<b>SITA vs intensyfikacja INS .....</b>	<b>62</b>
11.1	Perspektywa NFZ .....	62
11.2	Perspektywa wspólna .....	63
11.3	Analiza kosztów i wyników zdrowotnych.....	63
<b>12</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>65</b>
<b>13</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>68</b>
<b>14</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>71</b>
<b>15</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>73</b>
<b>16</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>77</b>
16.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	77
16.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	82
16.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ) .....	90
<b>Spis tabel .....</b>		<b>93</b>
<b>Spis rycin .....</b>		<b>96</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>		<b>97</b>

---

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
MET	Metformina
INS	Insulina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SITA	Sitagliptyna
SUL	po pochodna sulfonilomocznika
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania sitagliptyny (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu® (Maysiglu ChPL).

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje, stosowanie sitagliptyny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

1. **w monoterapii:**
  - a) u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.
2. **w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:**
  - a) metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
  - b) pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
  - c) agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR), tj. tiazolidinedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
3. **w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:**
  - a) pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
  - b) agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.
4. jako lek **uzupełniający w stosunku do insuliny** (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („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”).

**Rozszerzenie wskazań dla sitagliptyny polega na:**

1. **możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,**
2. **możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),**
3. **możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,**

#### 4. możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

1. chorzy wcześniej nieleczeni,
2. chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy),
3. chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
4. chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną**.

Szczegółowy wybór analizowanych subpopulacji chorych oraz komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu® (Maysiglu ChPL)
interwencja (I)	sitagliptyna (Maysiglu®)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych wcześniej nieleczonych: <b>pochodna sulfonilomocznika</b>,</li> <li>• u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: <b>insulina bazowa</b>,</li> <li>• u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: <b>insulina bazowa</b>,</li> <li>• u chorych leczonych insuliną: <b>intensyfikacja leczenia insuliną</b>.</li> </ul>
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>• perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego</li> </ul>
horyzont czasowy*	Monoterapia: 24-tygodniowy horyzont czasowy, Terapia dwulekowa (+SUL), terapia trójlekowa, insulinoterapia: roczny horyzont czasowy.

Kryterium	Charakterystyka
parametry	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność i bezpieczeństwo: na podstawie badań klinicznych (patrz <i>Analiza kliniczna</i>)</li> <li>użyteczność stanów zdrowia: na podstawie danych literaturowych</li> <li>koszty: bezpośrednie koszty medyczne</li> </ul>
wyniki (O)	<p>Analiza użyteczności kosztów (CUA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li> </ul> <p>Analiza minimalizacji kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>koszty inkrementalne (różnica kosztów)</li> </ul>

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); \*horyzont czasowy wynika z dostępnych badań klinicznych; w przypadku analizy minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy analizy.



## 2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy klinicznej* dla problemu decyzyjnego (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) przyjęto porównywalną skuteczność sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z metforminą przy lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie zmiany masy ciała i/lub występowania hipoglikemii. W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika oraz w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) oraz sitagliptyny w terapii dodanej do insuliny z intensyfikacją leczenia insuliny (w połączeniu z metforminą lub bez) u chorych z cukrzycą typu 2 założono podobną skuteczność przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

### Porównanie z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny w monoterapii z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego Tamez-Pérez 2015. Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczności sitagliptyny i pochodnej sulfonilomocznika w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA<sub>1c</sub>, oraz w zakresie zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowej. W przypadku zmiany HbA<sub>1c</sub> (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Tamez-Pérez 2015) nie potwierdzono hipotezy wyższości (ang. *superiority*) jednej terapii nad drugą (tj. pochodnej sulfonilomocznika nad sitagliptyną). Stosowanie pochodnej sulfonilomocznika związane jest jednak z **istotnie statystycznie większą częstością występowania hipoglikemii**.

### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

W ramach *Analizy klinicznej* nie zidentyfikowano randomizowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję metforminy. Biorąc pod uwagę, że analizowana subpopulacja chorych stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2, nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika. W związku z powyższym, ze względu na brak odpowiednich dowodów naukowych, **nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej terapii nad drugą**.

### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z insuliną bazową. W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań bezpośrednich, porównujących stosowanie następujących interwencji (po nieskuteczności leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika):

- SITA vs PLA (badania: Hermansen 2007 i Moses 2016);
- GLA vs PLA (badanie LEAD-5).

Porównanie sitagliptyny z insuliną glargine (na podstawie porównania pośredniego SITA vs PLA oraz GLA vs PLA) wykazało **porównywalną skuteczność** analizowanych terapii w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> oraz masy ciała, przy **zbliżonym profilu bezpieczeństwa**.

#### Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

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 w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych (patrz: *Analiza kliniczna*) nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących sitagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii. Mając na uwadze często występującą praktykę odsuwania w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia sitagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją.

W związku z tym, skuteczność sitagliptyny w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez oceniano na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych (Mathiu 2015 i Visboll 2010) porównujących bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w terapii dodanej do insuliny w połączeniu z metforminą lub bez u chorych z cukrzycą typu 2.

Analiza skuteczności na podstawie 2 badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść sitagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA<sub>1c</sub>, przy czym należy pamiętać, że sitagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii - z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że **zwiększenie dobowej dawki insuliny w ramieniu komparatora zniwelowałoby różnice pomiędzy grupami w redukcji HbA<sub>1c</sub>**. W badaniach Mathiu 2015 i Visboll 2010 nie obserwowano **istotnych statycznie** różnic w zakresie zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowej oraz częstości występowania hipoglikemii i hipoglikemii wymagającej pomocy medycznej.

W związku z powyższym, akceptując ograniczenia włączonych badań (szczegółowy opis, patrz: *Analiza kliniczna*) założono konserwatywnie brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. sitagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną.

#### **Zakres analizy - minimalne wymagania**

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ): „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

### 3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Sitagliptyna (Maysiglu®) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Maysiglu® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu® (Maysiglu ChPL).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Zidentyfikowano grupę limitową 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4, w której, jak wskazuje nazwa, finansowane inhibitory DPP4, tj. sitagliptyna, sitagliptyna w połączeniu z metforminą i wildagliptyna. Są to substancje czynne należące do tej samej klasy leków co analizowana interwencja, o podobnym działaniu terapeutycznym, posiadające te same lub inne nazwy międzynarodowe. W związku z tym, spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Sitagliptyna jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania sitagliptyny w ramach istniejącej grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4 w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady

Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.9.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2022 roku w wysokości na 3 010 PLN (Rozporządzenie RM 14.09.2021 r.).

Sitagliptyna, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania (30 DDD) dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia (150,50 PLN w 2021 r.) za pracę i wynosi ██████████. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii sitagliptyną spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy refundacyjnej). Przy odpłatności 30% dla pacjenta koszt dla NFZ wyniesie ██████████. Jako podstawę limitu w grupie limitowej przyjęto preparat Galvus (tabl., 50 mg, 28 szt.).

Tab. 2. Kalkulacja cen dla sitagliptyny (Maysiglu®).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	CD, PLN	WLF, PLN	WDS, PLN	WR, PLN
Maysiglu, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

## 4 Strategia i technika analityczna

W przypadku porównania sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika (w monoterapii) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). W analizie kosztów-użyteczności, wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.

Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika (w monoterapii) wśród dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Uznając porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo sitagliptyny i insuliny glargine (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika lub w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) oraz sitagliptyny w połączeniu z insuliną i intensyfikacji leczenia insuliną (z lub bez metforminy) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów terapii oraz kosztów zdarzeń niepożądanych.

## 5 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Biorąc pod uwagę, że nie wszystkie leki i wyroby medyczne stosowane w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 są refundowane, a większość leków refundowanych wydawana jest za dopłatą, w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z leczeniem cukrzycy.

## 6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

W analizie kosztów-użyteczności horyzont czasowy wynika z dostępnych badań klinicznych: przyjęto 24-tygodniowy horyzont czasowy w przypadku porównania sitagliptyny z pochodną sulfonylomocznika.

Porównanie z insuliną bazową i intensyfikacją leczenia insuliną (analizy minimalizacji kosztów) przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (założenie).



## 7 Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.

Model jest skroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania sitagliptyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową oraz intensyfikacją leczenia insuliną wykorzystano jedynie parametry kosztowe.

### 7.1 Opis modelu

W modelu ekonomicznym wykorzystano dane pochodzące z badań klinicznych na podstawie których przeprowadzono *Analizę kliniczną*.

Porównywane leki zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych wpływających na jakość życia. Biorąc pod uwagę wpływ cukrzycy na długość życia w bardzo długim horyzoncie czasu, konieczne byłoby wykorzystanie modelu, obejmującego dane znacznie wykraczające poza horyzont czasowy i zakres randomizowanych badań klinicznych. W związku z tym model przygotowano w oparciu o dane dotyczące występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii pochodzące z badań klinicznych.

#### Porównanie z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej*, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo diety i aktywności fizycznej można stwierdzić, że skuteczność sitagliptyny i komparatora w zakresie zmiany poziomu HbA<sub>1c</sub> jest zbliżona.

W związku z powyższym, w modelu uwzględniono jedynie wpływ porównywanych terapii na zdarzenia niepożądane, tj. hipoglikemię oraz zmianę masy ciała. Należy zaznaczyć, że otyłość odgrywa istotną rolę w patofizjologii cukrzycy typu 2. Wzrost masy ciała ma niekorzystny wpływ na wyrównanie glikemii, co wiąże się ze zwiększeniem insulinooporności. Dodatkowo, u chorych z cukrzycą, u których występuje nadwaga, często stwierdza się występowanie nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń profilu lipidowego (Scheen 2000). Z kolei, hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem cukrzycy. Do objawów hipoglikemii zalicza się: wzmożoną potliwość, uczucie głodu, przyspieszoną czynność serca, błądność powłok, pobudzenie i agresywność, niezdolność do ruchów, utratę orientacji, a w krańcowych przypadkach drgawki i śpiączkę (Otto-Buczowska 2017). Nawracające hipoglikemie powodują obniżenie jakości życia i stanowią poważną barierę na drodze do osiągnięcia dobrego wyrównania metabolicznego. Strach przed wystąpieniem hipoglikemii wśród chorych, którzy jej doświadczają, bywa większy niż przed późnymi powikłaniami cukrzycy (Kania 2017). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2022 r. (PTD 2022) ryzyko wystąpienia hipoglikemii wzrasta w następujących sytuacjach:

- stosowanie insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperlikemicznymi;
- stosowanie pochodnych sulfonylomocznika w monoterapii bądź w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperlikemicznymi;
- niewłaściwe dawkowanie wymienionych leków w sytuacji wzmożonego wysiłku fizycznego, zmniejszonej liczby kalorii lub spożywania alkoholu;
- dążenie do szybkiej normalizacji stężenia HbA1c;
- współwystępowanie innych chorób sprzyjających hipoglikemii (np. niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zaburzenia odżywiania, choroby przebiegające z upośledzeniem wchłaniania jelitowego).

Na podstawie dostępnych badań klinicznych o dość krótkim okresie obserwacji nie jest możliwe oszacowanie długoterminowych powikłań będących wynikiem stosowania analizowanych terapii oraz ich wpływu na kontrolę glikemii. Wydaje się więc, że modelowanie długoterminowe nie jest wskazane. Opublikowane analizy ekonomiczne przeprowadzane u chorych z cukrzycą w krótkim horyzoncie czasowym oraz ograniczone do modelowania jedynie zdarzeń niepożądanych (Ericsson 2013, Evans 2013) wskazują na poprawność przygotowanego modelu i przyjętych założeń.

Opracowany model szacuje w ustalonym horyzoncie czasowym częstość występowania zdarzeń niepożądanych (hipoglikemia i ciężka hipoglikemia) lub ich nasilenie (zmiana masy ciała). Następnie zdarzeń niepożądanych przypisywane są odpowiednie koszty i zmiany użyteczności. Parametry kosztowe obejmują koszty terapii (koszty substancji czynnych, koszty igieł i koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi, tj. pasków i lancetów), koszt zmiany masy ciała oraz koszty epizodów hipoglikemii, których całkowitą liczbę w analizowanym horyzoncie czasowym oszacowano jako iloczyn częstości występowania i średniej liczby zdarzeń u jednego chorego. W przypadku zmiany masy ciała koszty szacowano jedynie w przypadku wzrostu masy ciała. Spadek użyteczności uwzględniano w przypadku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego, bez względu na liczbę zdarzeń.

#### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika lub w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) i porównania sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną uwzględniono jedynie parametry kosztowe, zarówno koszty terapii, jak również koszty zdarzeń nieporządných. Koszty zdarzeń niepożądanych, ze względu na przyjęte założenie o zbliżonym profilu bezpieczeństwa (patrz rozdz. 2) stanowią koszty nieróżnicujące i zostały uwzględniono w celu zachowania spójności przeprowadzonych porównań.

Przygotowany na potrzeby niniejszej analizy model ekonomiczny w pliku Excel dołączonym do raportu umożliwia powtórzenie i weryfikację przeprowadzonych obliczeń.

## 7.2 Źródła danych - dostępne badania i porównania

### Porównanie z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

W przypadku porównania sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych dostępne było hiszpańskie randomizowane badanie kliniczne Tamez-Pérez 2015 bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z glimepirydem w horyzoncie czasowym 24 tygodni.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika) parametry kliniczne dotyczące zmiany masy ciała oraz występowania hipoglikemii uwzględniono na podstawie wyników badania porównującego sitagliptynę z placebo (badanie Hermansen 2007; horyzont czasowy: 24 tygodnie). Uwzględniono wyniki badania Hermansen 2007 w subpopulacji chorych stosujących jednocześnie pochodną sulfonilomocznika.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) parametry kliniczne dotyczące zmiany masy ciała oraz występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii uwzględniono na podstawie badań porównujących sitagliptynę z placebo (badania Hermansen 2007 i Moses 2016, horyzont czasowy: 24 tygodnie).

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

Parametry kliniczne dla porównaniu sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną przyjęto na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych, tj. badania Mathiu 2015 i badania Visboll 2010 (horyzont czasowy: 24 tygodnie).

Badania uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej zestawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 3. Zestawienie badań klinicznych wykorzystanym w analizie ekonomicznej.**

Interwencja	Komparator	Badania	Horyzont czasowy (tyg.)
SITA	SUL	Tamez-Pérez 2015	24
SITA+SUL	PLA+SUL	Hermansen 2007	24
SITA+MET+SUL	PLA+SUL+/-MET	Hermansen 2007	24
SITA+MET+SUL	PLA+SUL+MET	Moses 2016	24
SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS+/-MET	Mathiu 2015, Visboll 2010	24

### 7.3 Zdarzenia niepożądane

W niniejszym modelu przyjęto różny sposób parametryzacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych, tj. hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii oraz średniej zmiany masy ciała wśród chorych na cukrzycę typu 2, w zależności od przeprowadzonego porównania i uzyskanych wyników.

Porównanie z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

W przypadku porównania sitagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych dane dotyczące analizowanych punktów końcowych przyjęto w oparciu o odpowiednie badanie kliniczne (patrz Tab. 4). Średnią liczbę zdarzeń hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego oszacowano jako iloczyn liczby zdarzeń i liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia. W przypadku braku odpowiednich danych w badaniu klinicznym pozwalających oszacować średnią liczbę zdarzeń przyjęto występowanie średnio 1 zdarzenia u jednego chorego.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika) ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na przewagę jednej terapii nad drugą, dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora, tj. insulina bazowa, przyjęto jak w ramieniu interwencji, tj. sitagliptyny, na podstawie wyników badania Hermansen 2007 w subpopulacji chorych stosujących jednocześnie pochodną sulfonylomocznika.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika

W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) ze względu na przyjęte założenie o zbliżonym profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora, tj. insulina bazowa, przyjęto jak w ramieniu interwencji, tj. sitagliptyny.

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

Biorąc pod uwagę konserwatywne założenie o braku różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. sitagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną, w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną, dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji.

Parametry kliniczne dotyczące zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu wraz z opisanymi powyżej obliczeniami przedstawiono w pliku Excel dołączonym do raportu. Dane uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględniono w modelu.

Terapia	Horyzont czasowy, tyg.	% chorych z hipoglikemią	średnia l. epizodów/pacjent z hipoglikemią	% chorych z ciężką hipoglikemią	średnia l. epizodów/pacjent z ciężką hipoglikemią	Zmiana masy ciała, kg
<b>I linia</b>						
SITA	24	14,0%	2,3	0,0%	0,0	-0,9
SUL	24	39,9%	3,3	3,9%	1,0*	-0,2
<b>II linia (+SUL)</b>						
SITA+SUL	24	7,5%	1,0*	0,0%	0,0	1,1
INS+SUL	24	7,5%	1,0*	0,0%	0,0	1,1
<b>III linia leczenia (+MET+SUL)</b>						
SITA+MET+SUL	24	15,3%	1,0*	0,5%	1,0*	0,3
INS+MET+SUL	24	15,3%	1,0*	0,5%	1,0*	0,3
<b>Insulinoterapia (+MET/+INS+/-MET)</b>						
SITA+INS+/-MET	24	22,0%	3,1	1,8%	1,0*	0,2
Intensyfikacja INS+/-MET	24	22,0%	3,1	1,8%	1,0*	0,2

\*założenie, ze względu na brak odpowiednich danych w badaniach klinicznych.

## 7.4 Użyteczności stanów zdrowia

Podstawową użyteczność chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce przyjęto na podstawie opracowania Beaudet 2014. W modelu pacjent niezależnie od przyjmowanej terapii ma taką samą użyteczność wyjściową (podstawową), który nie wpływa na różnice w efekcie zdrowotnym między analizowanymi terapiami. Podstawową wartość użyteczności skorygowano o spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w modelu, tj. hipoglikemia, ciężka hipoglikemia i wzrost masy ciała. Ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących wystąpienia pierwszego zdarzenia analizowanego, przyjęto, że utrata użyteczności następuje w całym horyzoncie czasowym.

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie przeglądu Beaudet 2014. Przyjęte wartości użyteczności są zgodne z wartości użytecznościami przyjętymi w opracowaniu ERG 2012 i analizie ekonomicznej dla insuliny detemir (CEA Levemir 2014), które zostały wykorzystane w obliczeniach przez analityków Agencji zgodnie z analizą weryfikacyjną dla linagliptyny z 2014 r. (AWA Trajenta 2014). W przypadku masy ciała przyjęto wartość użyteczności oszacowano na podstawie spadku użyteczności związanego ze wzrostem jednostkowym BMI przy założeniu, że wzrost BMI o jednostkę jest równoznaczny ze wzrostem o ok. 2,8 kg (tj. kwadrat średniego wzrostu w populacji chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie).

W analizie wrażliwości przyjęto alternatywne wartości, wykorzystując wyniki z badania Lane 2014 (zmiana masy ciała) i badania Drummond 2018 (epizody hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii).

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 5. Podstawowa użyteczność chorych z cukrzycą typu 2 oraz wartości spadku użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.**

Parametr	BC	Źródło	SA	Źródło
Użyteczność podstawowa chorych z cukrzycą typu 2	0,785	Beaudet 2014	-	-
występowanie hipoglikemii	-0,0140	Beaudet 2014, ERG/NICE 2012, zgodnie z AWA Trajenta 2014	-0,005	Drummond 2018
występowanie ciężkiej hipoglikemii	-0,0470		-0,062	
wzrost masy ciała (o 1 kg)	-0,0022	Beaudet 2014*	-0,017	Lane 2014
spadek masy ciała (o 1kg)	0,0000	założenie	0,0060	

BC - analiza podstawowa; \*oszacowane na podstawie Beaudet 2014 (BMI), zgodnie z AWA Trajenta 2014.

### **Iloraz kosztów i efektów**

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (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), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W ramach niniejszej analizy w każdej z analizowanych subpopulacji chorych sitagliptynę porównywano tylko z jednym komparatorem, stąd wartość współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma wpływu na analizę. Powyższe oszacowania przedstawiono jedynie ze względów formalnych.

W wyniku przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie zidentyfikowano publikacji, w których przedstawiono wyniki dotyczące zmiany użyteczności w wyniku stosowania analizowanych komparatorów u chorych z cukrzycą typu 2. W związku z tym w analizie uwzględniono użyteczność podstawową chorych z cukrzycą typu 2, tj. 0,785, na podstawie publikacji Beaudet 2014 (patrz Tab. 5).

## 7.5 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty terapii i koszty zdarzeń niepożądanych. W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - sitagliptyny (Maysiglu®) - dane Wnioskodawcy,
  - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych (Komunikat o refundacji aptecznej za okres styczeń-maj 2022; Komunikat DGL),
- koszty wyrobów medycznych:
  - pasków do oznaczania glukozy we krwi i igieł: dane z Obwieszczenia MZ i dane sprzedażowe (Komunikat o refundacji aptecznej za okres styczeń-maj 2022; Komunikat DGL),
  - nakłuwaczy: <http://diabetyk24.pl/>,
- koszty procedur medycznych:
  - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 41/2022/DSOZ z dnia 31 marca 2022 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

### 7.5.1 Koszty terapii

W ramach kosztów terapii uwzględniono koszty zakupu substancji czynnych (sitagliptyna, insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, tj. pochodna sulfonylomocznika i metformina), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi, tj. pasków i lancetów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Maysiglu® (Maysiglu ChPL) oraz badaniami klinicznymi, sitagliptyna jest podawana w dawce 100 mg raz dziennie.

#### Porównanie z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

W przypadku porównania z pochodną sulfonylomocznika w monoterapii, przyjęto średnią dawkę dobową glimepirydu na poziomie 3,5 mg na podstawie badania Tamez-Pérez 2015. Dawkę dobową glimepirydu oszacowano jako sumę dawki początkowej i połowę średniego wzrostu dawki w całym badaniu. Średnią dawkę dobową dla pozostałych pochodnych sulfonylomocznika przyjęto proporcjonalnie wyższą w porównaniu do dawki dobowej zdefiniowanej przez WHO (tj. 2 mg dla glimepirydu). W analizie wrażliwości średnią dobową dawkę wszystkich pochodnych sulfonylomocznika przyjęto na podstawie WHO: 2 mg dla glimepirydu, 60 mg dla gliklazydu i 10 mg dla glipizydu.

Monitorowanie stężenia glukozy we krwi w przypadku doustnych leków przeciwcukrzycowych jest takie same bez względu na przyjmowane substancje czynne. W związku z tym koszty pasków i lancetów wykorzystywanych w oznaczaniu stężenia glukozy we krwi nie stanowią kosztów różnicujących analizowane terapie. Dla spójności z pozostałymi porównaniami uwzględniono koszty monitorowania w zestawieniu kosztów.

#### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy)

Ze względu na brak dowodów naukowych dla porównania sitagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika, średnią dawkę dobową insuliny bazowej i pochodnej sulfonylomocznika przyjęto analogicznie jak w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika (patrz opis niżej).

Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 r. (PTD 2022) chorym stosującym doustne leki przeciwcukrzycowe zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) i codziennie 1 badanie o różnych porach dnia - średnio 1,4 paska i 1,4 nakłuwacza dziennie (43,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie). W przypadku stosowania stałych dawek insuliny wytyczne PTD zalecają: 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii (rano na czczo, przed każdym głównym posiłkiem i 60-120 minut po nim oraz przed snem), co daje średnio 2 paski i 2 nakłuwacze dziennie (60,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie).

#### Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika



W przypadku porównaniu z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, średnią dawkę dobową insuliny bazowej przyjęto na poziomie 24 IU na podstawie badania LEAD-5 (Russel-Jones 2009). W analizie koszt insuliny bazowej przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku preparatów insuliny NPH i długodziałających analogów insuliny. W analizie wrażliwości koszt insuliny przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku wszystkich preparatów insuliny.

W analizie przyjęto, że wszyscy chorzy stosują metforminę i pochodną sulfonilomocznika podczas stosowania sitagliptyny lub insuliny bazowej. Dawkowanie leków przyjęto na 2 g/d dla MET (DDD wg WHO) i 2 mg/d dla glimepirydu (dla pozostałych pochodnych sulfonilomocznika proporcjonalnie; DDD wg WHO).

Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), analogicznie jak w przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika (patrz opis wyżej).

#### Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

Średnią dawkę dobową insuliny w ramieniu interwencji, tj. podczas stosowania sitagliptyny, oraz w ramieniu komparatora, tj. w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną, przyjęto na podstawie badania Mathiu 2015 po 24 tygodniach odpowiednio na 54,8 IU i 59,9 IU. W analizie koszt insuliny przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku wszystkich preparatów insuliny.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Maysiglu® sitagliptyny jest wskazana do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez). W związku z tym, na podstawie badania Mathiu 2015 przyjęto, że odpowiednio 87% i 86% chorych w ramieniu interwencji (sitagliptyna) i komparatora (intensyfikacja leczenia insuliną) stosuje jednocześnie metforminę. Dawkowanie metforminy przyjęto na 2 g/d (DDD wg WHO).

Ze względu na niewielką różnicę w średniej dobowej dawce insuliny w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora, przyjęto takie same monitorowanie stężenia glukozy w obu ramionach, tj. 5 pomiarów stężenia glukozy w ciągu dnia. W związku z tym koszty pasków i lancetów wykorzystywanych w oznaczaniu stężenia glukozy we krwi nie stanowią kosztów różnicujących analizowane terapie. Dla spójności z pozostałymi porównaniami uwzględniono koszty monitorowania w zestawieniu kosztów.

Koszt sitagliptyny oszacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2). Koszty leków refundowanych w cukrzycy - insuliny bazowej (NPH i długodziałających analogów insuliny) i pozostałych preparatów insuliny oraz metforminy i pochodnych sulfonilomocznika, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi i igieł przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowaną w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań od stycznia do maja 2022 r. (najnowsze dane sprzedażowe NFZ; Komunikat DGL). Koszt lancetów stosowanych w oznaczaniu stężenia glukozy we krwi przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średnią kosztów wszystkich dostępnych prezentacji.

W analizie podstawowej koszt pochodnej sulfonilomocznika przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających pochodne sulfonilomocznika, tj.

glimepiryd, gliklazyd i glipizyd. W analizie wrażliwości koszt pochodnej sulfonilomocznika przyjęto na podstawie kosztu jako średnią ważoną udziałem w rynku zawierających glimepiryd.

Koszty leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Koszty (PLN/DDD) leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie.

Substancja czynna	DDD	Koszt, PLN/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
<b>I linia leczenia</b>			
SITA	100 mg	■	■
SUL* (BC)	3,5 mg/ 106,3 mg/ 17,7 mg	0,29	1,03
SUL* (SA 1)	3,5 mg/ 106,3 mg/ 17,7 mg	0,28	0,54
SUL* (SA 2)	2 mg/ 60 mg/ 10 mg	0,16	0,58
paski - SITA/SUL	1,4	0,75	1,08
nakłuwacze - SITA/SUL	1,4	0,00	0,46
<b>II linia leczenia (+SUL)</b>			
SITA	100 mg	■	■
SUL*	2 mg/ 60 mg/ 10 mg	0,16	0,58
INS (BC)	24 IU	1,73	2,56
INS (SA)	24 IU	1,52	1,94
paski - SITA+SUL	1,4	0,75	1,08
paski - INS+SUL	2,0	1,05	1,50
nakłuwacze - SITA+SUL	1,4	0,00	0,46
nakłuwacze - INS+SUL	2,0	0,00	0,64
igły - INS	1,0	0,13	0,19
<b>III linia leczenia (+MET+SUL)</b>			
SITA	100 mg	■	■
MET	2 g	0,37	0,63
SUL*	2 mg/ 60 mg/ 10 mg	0,16	0,58
INS (BC)	24 IU	1,73	2,56
INS (SA)	24 IU	1,52	1,94
paski - SITA+MET+SUL	1,4	0,75	1,08
paski - INS+MET+SUL	2,0	1,05	1,50
nakłuwacze - SITA+MET+SUL	1,4	0,00	0,46
nakłuwacze - INS+MET+SUL	2,0	0,00	0,64
igły - INS	1,0	0,13	0,19

Substancja czynna	DDD	Koszt, PLN/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
<b>Insulinoterapia (+MET/+INS+/-MET)</b>			
SITA	100 mg	■	■
MET	2 g	0,37	0,63
INS - SITA	54,8 IU	3,47	4,43
INS - intensyfikacja	59,9 IU	3,79	4,84
paski	5,0	3,45	3,78
nakłuwacze	5,0	0,00	1,62
igły - INS	3,0	0,14	0,58

DDD - dawka dobową; \*glimepiryd/gliklazyd/glipizyd.

Miesięczne (30 DDD) koszty leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Koszty (PLN/DDD) leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie.

Substancja czynna	Koszt, PLN (30 DDD)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
<b>I linia leczenia</b>		
SITA	■	■
SUL* (BC)	8,73	30,94
SUL* (SA 1)	8,46	16,26
SUL* (SA 2)	4,93	17,47
paski - SITA/SUL	22,62	32,41
nakłuwacze - SITA/SUL	0,00	13,87
<b>II linia leczenia (+SUL)</b>		
SITA	■	■
SUL*	4,93	17,47
INS (BC)	51,85	76,76
INS (SA)	45,58	58,16
paski - SITA+SUL	22,62	32,41
paski - INS+SUL	31,49	45,12
nakłuwacze - SITA+SUL	0,00	13,87
nakłuwacze - INS+SUL	0,00	19,31
igły - INS	3,86	5,78
<b>III linia leczenia (+MET+SUL)</b>		
SITA	■	■
MET	11,08	18,79
SUL*	4,93	17,47
INS (BC)	51,85	76,76
INS (SA)	45,58	58,16
paski - SITA+MET+SUL	22,62	32,41
paski - INS+MET+SUL	31,49	45,12



## 7.6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W przypadku analizowanych porównań, ze względu na krótki horyzont czasowy, nie dyskontowano wyników.

## 7.7 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych.

Tab. 9. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy analizy	SITA vs SUL: 104 tyg.	na podstawie okresu obserwacji w badaniu klinicznym	6
	SITA vs INS (+SUL): 52 tyg. SITA vs INS (+MET+SUL): 52 tyg. SITA+INS vs intensyfikacja INS (+/-MET): 52 tyg.	założenie	
Użyteczność podstawowa chorych z cukrzycą typu 2	0,785	Beaudet 2014	7.4
Spadek użyteczności - występowanie hipoglikemii	-0,0140	Beaudet 2014, ERG/NICE 2012, zgodnie z AWA Trajenta 2014	7.4
Spadek użyteczności - występowanie ciężkiej hipoglikemii	-0,0470	Beaudet 2014	7.4
Spadek użyteczności - wzrost masy ciała (o 1 kg)	-0,0022	oszacowane na podstawie Beaudet 2014 (BMI), zgodnie z AWA Trajenta 2014	7.4
Spadek użyteczności - spadek masy ciała (o 1kg)	0,0000	założenie	7.4
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.6

## 7.8 Walidacja modelu

### 7.8.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 16.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (w monoterapii), insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) lub sitagliptyny w połączeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną (w terapii dodanej do metforminy lub nie) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (w monoterapii), insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) lub sitagliptyny w połączeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną (w terapii dodanej do metforminy lub nie) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych,
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 5 września 2022 r. zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu.

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych i przeglądów systematycznych analiz kosztów-efektywności wskazują na większą korzyść kliniczną w postaci QALY podczas stosowania sitagliptyny w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika w monoterapii, co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 10. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Permsuwan 2016	analiza kosztów- użyteczności	<p>Wykorzystano model IMS CORE Diabetes Model (CDM) wersja 8.5 w celu oceny długoterminowych kosztów i wyników klinicznych związanych ze stosowaniem analizowanych terapii, tj. inhibitorów DPP-4 w porównaniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w monoterapii, u chorych z cukrzycą typu 2.</p> <p>Charakterystykę populacji chorych z cukrzycą typu 2 przyjęto na podstawie danych opublikowanych i baz danych szpitali w Tajlandii.</p> <p>Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które oszacowano na podstawie danych literaturowych i analizy baz danych z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług na rok 2014. Koszty przeliczono na USD po kursie 32,96 THB (bat tajlandzki).</p> <p>Wartości użyteczności użyte w modelu CDM przyjęto w oparciu o opublikowane badania przeprowadzone w innych krajach.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych odpowiednimi dla danego kraju przyjęto dyskontowanie 3% rocznie dla kosztów i wyników zdrowotnych.</p>	<p>Sitagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika <u>Koszty:</u> 434 928 THB (13 197,27 USD) vs 293 175 THB (8 894,87 USD); różnica kosztów: 141 806 THB (4 302,37 USD)</p> <p><u>Efekty kliniczne:</u> 5,965 QALY vs 5,933 QALY (różnica: 0,031 QALY)</p> <p><u>Współczynnik kosztów-efektywności (ICER):</u> 4 530 556 THB/QALY (137 456,19 USD/QALY)</p> <p>Wyniki analizy wskazują na brak opłacalności stosowania sitagliptyny w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii (próg opłacalności: 160 000 THB/QALY).</p>

## 7.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 16.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa chorych z cukrzycą typu 2, spadek użyteczności związany z wystąpieniem hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii lub ze wzrostem/spadkiem masy ciała; lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
  - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 69 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 5 września 2022 r. włączono 39 opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 - patrz rozdz. 16.2.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 przedstawione w odnalezionych badaniach.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane z przeglądu Beaudet 2014, w którym przedstawiono wartości dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów zdrowia. Wartości te są w większości spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.



Tab. 11. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Badanie	Beudet 2014*	Beudet 2011	Capel 2020	Clarke 2006	Drummond 2018	Evans 2014	Grandy 2008	Harris 2014
Źródło/metoda pomiaru	Wtórne	literatura	literatura	SF-6D	wtórne	wtórne (TTO)	EQ-5D	TTO
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785	0,814	0,80	0,858	-	-	0,778	0,08631
Hipoglikemia ciężka	-0,047	-0,0121	-0,047	-	-0,062	-0,0565	-	-0,0726 / -0,0826**
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,014	-0,0052	-0,014	-	-0,005	-0,0041 / -0,0067*	-	-0,0028 / -0,0076**
BWl +1/-1	-0,006	-0,0038	-0,0472 / +0,0171	-0,002	-0,0061	-	-	-

\*preferowane wartości użyteczności; \*\*dzienna/nocna.

Tab. 12. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd.

Badanie	Huetson 2015	Jendle 2017	Kiadaliri 2014	Lane 2014	Lin 2019	Marrett 2011	Marret 2009	Matza 2007	Matza 2007b
Źródło/metoda pomiaru	Literatura	TTO	wtórne	TTO	VAS/SG*	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D/SG
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785/0,850	0,56-0,74	0,817	-	-	0,86	-	0,75	0,76/0,77 (0,89**)
Hipoglikemia ciężka	-	-	-0,053	-	0,52/0,65	0,68	0,67	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-0,005	-	0,56/0,71	0,78	0,83	-0,44	-
BWl +1/-1	-0,0061	-	-0,006	-0,0472 / +0,0171	-	-	-	-0,27	-

\*uwzględniono wyniki u osób, które nie oceniały żadnego stanu zdrowia jako gorszy od zgonu; \*\**standard gamble adjusted*.

Tab. 13. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2.

Badanie	McGlone 2020	Mitchell 2013	Nauck 2019	Naumann 2014	Neuwahl 2021	Pawaskar 2018	Picot 2012	Pollock 2018	Pollock 2019
Źródło/metoda pomiaru	Bd	EQ-5D	EQ-5	HUW	HUI-3	Literatura	Literatura	wtórne	Literatura

Badanie	McGlone 2020	Mitchell 2013	Nauck 2019	Naumann 2014	Neuwahl 2021	Pawaskar 2018	Picot 2012	Pollock 2018	Pollock 2019
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,71	0,79	0,738	0,74	0,785	-	0,81	0,785
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-0,0183 (dzienna: -0,055; nocna: -0,057)	-	-	-0,0743/-0,0205*
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,047	0,62	-	-	-0,001	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-	-	-	-	-0,0116	-0,0061	-0,0061

bd - brak danych; \*wymagająca / niewymagająca opieki medycznej: -

Tab. 14. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3.

Badanie	Pratipanawatr 2019	Ridderstråle 2016	Saunders 2014	Shafie 2018	Shao 2019	Sheu 2012
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	TTO	Literatura	VAS/TTO	HUI-3*	TTO
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,79	0,85-0,91/0,71-0,80**	-	-	-	0,89
Hipoglikemia ciężka	0,58	-	-0,0575	dzienna: -0,2352/-0,1938, nocna: -0,2122/-0,2801	zdarzenie: 0,66/ wystąpienie w przeszłości: 0,66	0,87
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	0,62	-	-0,005	dzienna: -0,0226/-0,0283, nocna: -0,0221/-0,0234	zdarzenie: 0,64/ wystąpienie w przeszłości: 0,62	0,89 (hipoglikemia łagodna)/0,88 (hipoglikemia z objawami)
BMI +1/-1	-	-0,021/-0,012/-0,021^	-0,0061	-	-	-
Masa ciała +1/-1 kg	-	-0,0073/-0,0041/-0,0068	-	-	-	-

\*The Health Utility Index Mark 3; \*\*dobrze/źle kontrolowana cukrzyca; ^Wielka Brytania/Dania/Szwecja.

Tab. 15. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4.

Badanie	Shingler 2015	Solli 2010	Tew 2021	Valentine 2022	Waugh 2010	Yfantopoulos 2020	Zhang 2020
Źródło/metoda pomiaru	Literatura/TTO	EQ-5D	Literatura	Literatura	Literatura	EQ-5D	EQ-5D

Badanie	Shingler 2015	Solli 2010	Tew 2021	Valentine 2022	Waugh 2010	Yfantopoulos 2020	Zhang 2020
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,80-0,84/0,92	0,85	0,785	-	-	0,709-0,717	0,87
Hipoglikemia ciężka	-0,77	-	-0,047	-	-	-0,050	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-0,014	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-0,006	-0,0047, -0,0060, -0,00027, -0,006, -0,0003, -0,002/+0,0171	-0,0061	-	-
Masa ciała, +1/±1 kg				-0,010, +0,008/0,0073, 0,0041, 0,0068			

## 7.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.9.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.9.2).

### 7.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: użyteczności stanów zdrowia, koszt pochodnej sulfonilomocznika, DDD pochodnych sulfonilomocznika, koszt insuliny bazowej.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 16. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie SITA vs SUL.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
SA 1	koszt pochodnej sulfonylomocznika	średnia ważona z uwzględnieniem kosztu glimepirydu, gliklazydu, glipizydu	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	koszt glimepirydu	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	7.5.1
SA 2	DDD pochodnych sulfonylomocznika	glimepiryd: 3,5 mg, glipizyd: 17,7 mg, gliklazyd: 106,3 mg	glimepiryd: badanie Tamez-Pérez 2015, pozostałe substancje proporcjonalnie do DDD zdefiniowanej przez WHO	glimepiryd: 2,0 mg, glipizyd: 10,0 mg, gliklazyd: 60,0 mg	WHO DDD	7.5.1
SA 3	zestaw użyteczności dla hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii	hipoglikemia: -0,0140, ciężka hipoglikemia: -0,0470	Beudet 2014, ERG/NICE 2012, zgodnie z AWA Trajenta 2014	hipoglikemia: -0,005, ciężka hipoglikemia: -0,0062	Drummond 2018	7.4
SA 4	zestaw użyteczności dla zmiany masy ciała	wzrost masy ciała (o 1 kg): -0,0022 spadek masy ciała (o 1 kg): 0,0000	Beudet 2014*, założenie	wzrost masy ciała (o 1 kg): -0,017 spadek masy ciała (o 1 kg): 0,0060	Lane 2014	7.4

\*oszacowane na podstawie Beudet 2014 (BMI), zgodnie z AWA Trajenta 2014.

Tab. 17. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie SITA+SUL vs INS+SUL i SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
SA 1	koszt insuliny bazowej	średnia ważona z uwzględnieniem kosztów insuliny NPH i LAA	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	średnia ważona z uwzględnieniem kosztów wszystkich refundowanych preparatów insuliny	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	7.5.1

## 7.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 100 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim analizowana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

W Tab. 18 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Ze względu na brak danych dotyczących zmienności parametrów, założono błąd standardowy (ang. *standard error*, SE) na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do użyteczności i parametrów, których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 (Briggs 2006).

Tab. 18. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Beta	Parametry z zakresu bezpieczeństwa leczenia - odsetki chorych z hipoglikemią/ciężką hipoglikemią, wartości użyteczności.
Gamma	Koszt technologii opcjonalnej, koszt terapii dodanej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
Log-normalny	Parametry z zakresu bezpieczeństwa leczenia - zmiana masy ciała

## 7.10 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie w przypadku analizy kosztów-użyteczności, oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **166 758 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT).

Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, czyli UCZ SITA, przy której koszt stosowania IBR nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów w każdej z analizowanym subpopulacji chorych.

Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na wnioskowane finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej, w której podstawę stanowi inna substancja czynna, przyjęto niezmienność limitu refundacyjnego w czasie. Stąd nie obliczano cen progowych w przypadku perspektywy NFZ, jeśli osiągnięcie progu opłacalności wymagałoby zwiększenia ceny sitagliptyny powyżej wielkości limitu.

## 8 SITA vs SUL

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą diety i aktywności fizycznej.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanego dzięki stosowaniu sitagliptyny w porównaniu do stosowania pochodnej sulfonilomocznika.

### 8.1 Perspektywa NFZ

#### 8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie sitagliptyną przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDAKTOWANE] w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika. Jednocześnie stosowanie sitagliptyny generuje w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym większe wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika [REDAKTOWANE]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu pochodnej sulfonilomocznika przez sitagliptynę wynosi [REDAKTOWANE].

Tab. 19. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
QALY	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tab. 20. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym koszt interwencji, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym koszt SUL, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt hipoglikemii, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]



Tab. 21. Wyniki kosztów-użyteczności: SITA vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SITA vs SUL	██████████

## 8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.9.1.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie ██████████

Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma ██████████  
██████████  
██████████  
██████████

Tab. 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: SITA vs SUL.

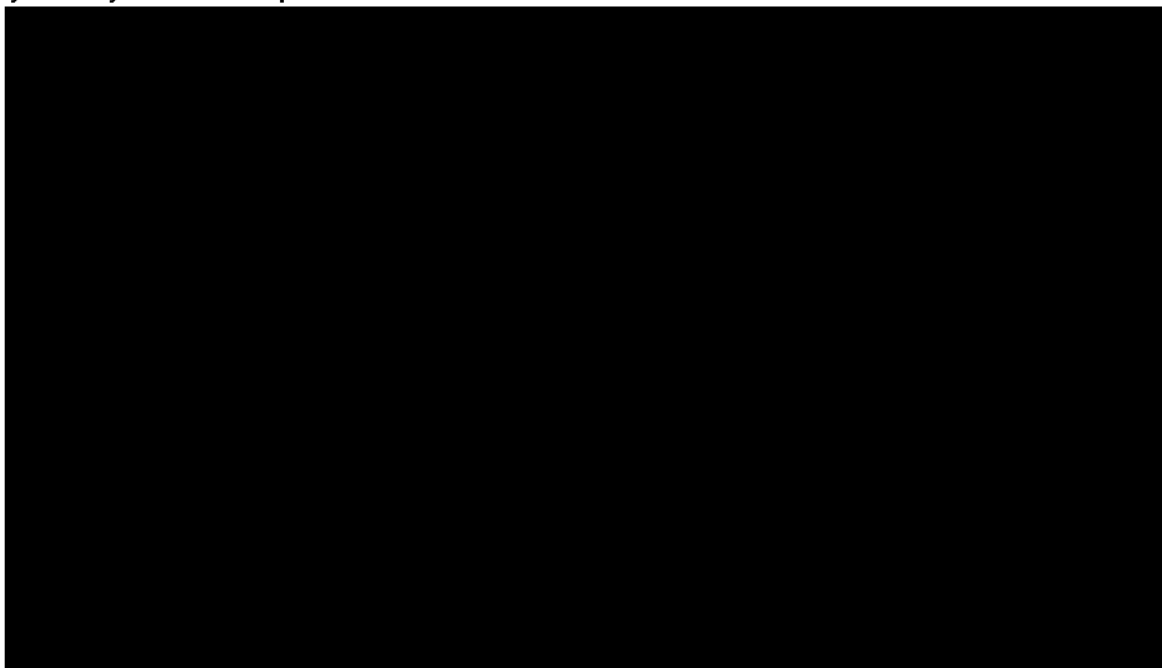
Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 2	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 3	██████████	██████████	██████████	██████████
SA 4	██████████	██████████	██████████	██████████

## 8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 1.

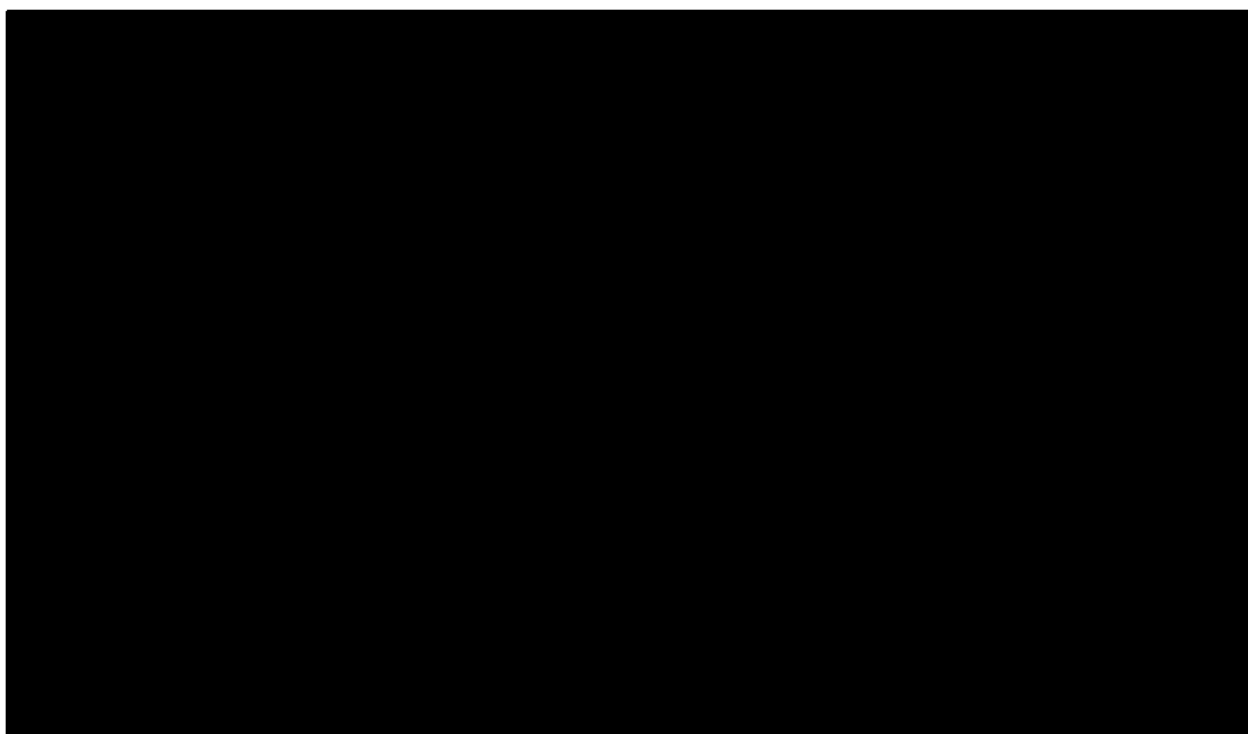
Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). ██████████  
██████████  
██████████

Ryc. 1. Wykres scatter plot: SITA vs SUL.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sitagliptyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi [redacted] dla progu 166 758 PLN/QALY.

Ryc. 2. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.



## 8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie sitagliptyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariantcie podstawowym analizy dla porównania sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 23. Wyniki analizy progowej: SITA vs SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 8.2 Perspektywa wspólna

### 8.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie sitagliptyną przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika. Jednocześnie stosowanie sitagliptyny generuje w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym większe wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu pochodnej sulfonilomocznika przez sitagliptynę wynosi [REDACTED]

Tab. 24. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 25. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
w tym koszt interwencji, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt SUL, PLN	██████	██████	██████
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	██████	██████	██████
Koszt hipoglikemii, PLN	██████	██████	██████
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	██████	██████	██████
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	<b>██████</b>	<b>██████</b>	<b>██████</b>

Tab. 26. Wyniki kosztów-użyteczności: SITA vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SITA vs SUL	██████

## 8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.9.1.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie ██████████

Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma ██████████  
██████████  
██████████  
██████████

Tab. 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: SITA vs SUL.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	██████	██████	██████	██████
SA 1	██████	██████	██████	██████
SA 2	██████	██████	██████	██████
SA 3	██████	██████	██████	██████
SA 4	██████	██████	██████	██████

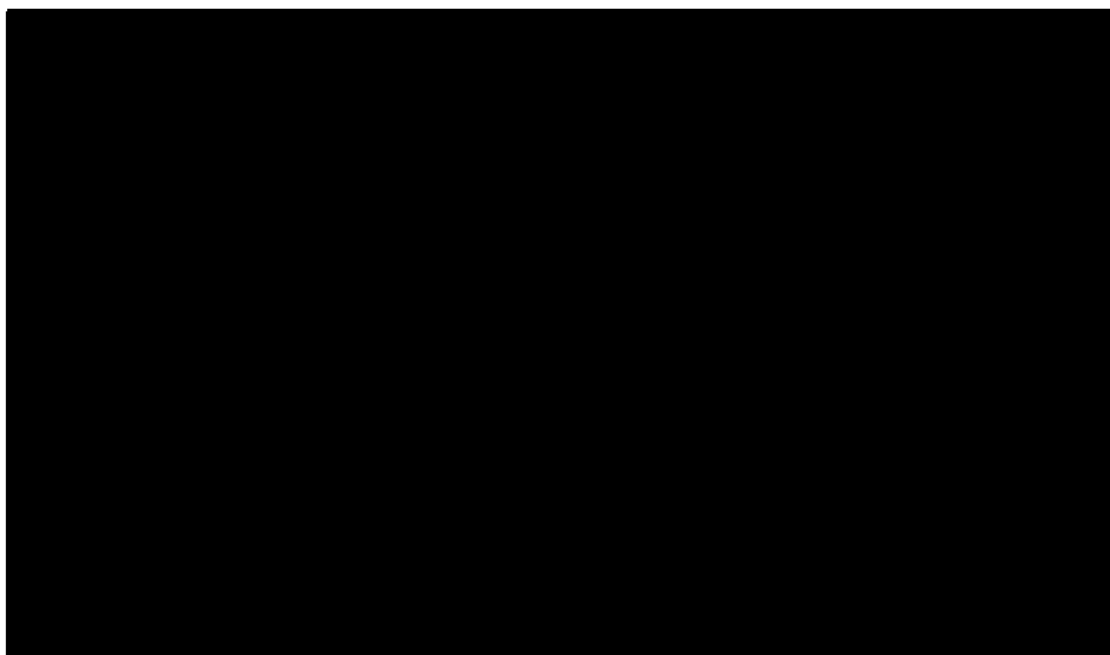
## 8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 3.

Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). ██████████

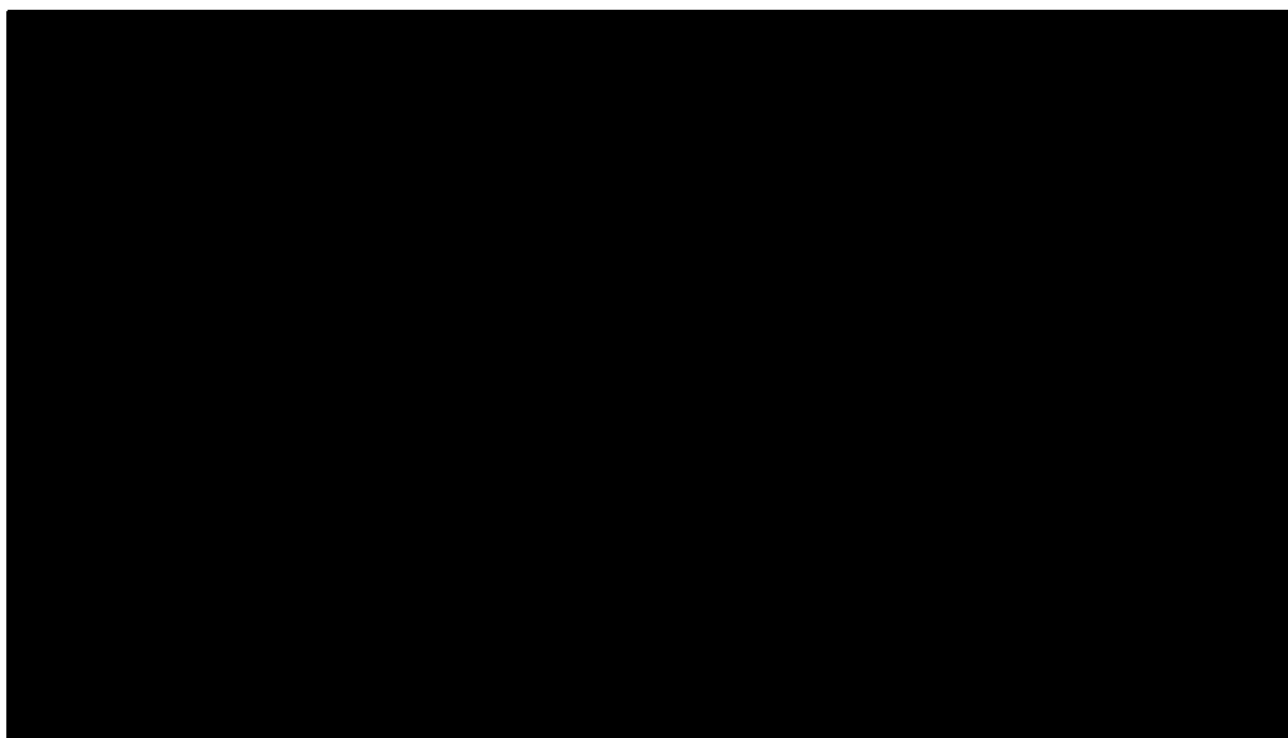


Ryc. 3. Wykres scatter plot: SITA vs SUL.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sitagliptyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi ■■■■ dla progu 166 758 PLN/QALY.

Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej.



## 8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie sitagliptyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariantcie podstawowym analizy dla porównania sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto [REDACTED]

Tab. 28. Wyniki analizy progowej: SITA vs SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9 SITA vs INS (w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny z insuliną bazową u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania pochodnej sulfonilomocznika.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania obu analizowanych terapii.

### 9.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika w analizowanej populacji chorych oszacowano na [REDACTED]. W porównaniu do terapii insuliną bazową w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika oszacowany koszt jest [REDACTED].

Tab. 29. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

Parametr	SITA+SUL	INS+SUL	SITA+SUL vs INS+SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt interwencji, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SUL, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt INS, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie wrażliwości, w przypadku przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+SUL [REDACTED].

Tab. 30. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+SUL, a kosztem stosowania terapii INS+SUL była równa zero, należałoby cenę zbytu netto

Tab. 31. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	██████████	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████	██████████

## 9.2 Perspektywa wspólna

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika w analizowanej populacji chorych oszacowano na ██████████. W porównaniu do terapii insuliną bazową w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika oszacowany koszt jest ██████████.

Tab. 32. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.

Parametr	SITA+SUL	INS+SUL	SITA+SUL vs INS+SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	██████████	██████████	██████████
w tym koszt interwencji, PLN	██████████	██████████	██████████
w tym koszt SUL, PLN	██████████	██████████	██████████
w tym koszt INS, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	██████████	██████████	██████████
Koszt hipoglikemii, PLN	██████████	██████████	██████████
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	██████████	██████████	██████████
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>

W analizie wrażliwości, w przypadku przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+SUL jest ██████████ niż koszt terapii INS+SUL ██████████.

Tab. 33. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+SUL, a kosztem stosowania terapii INS+SUL była równa zero, należałoby cenę zbytu netto ██████████.



Tab. 34. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	■	■	■
SA 1	■	■	■

### 9.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariusza analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.

Wariant analizy	SITA+SUL	INS+SUL
<b>Analiza podstawowa</b>		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	
<b>SA 1</b>		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	

Tab. 36. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SITA+SUL	INS+SUL
<b>Analiza podstawowa</b>		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	
<b>SA 1</b>		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	

## 10 SITA vs INS (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny z insuliną bazową u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania obu analizowanych terapii.

### 10.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w analizowanej populacji chorych oszacowano na [REDACTED]. W porównaniu do terapii insuliną bazową w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oszacowany koszt jest [REDACTED].

Tab. 37. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

Parametr	SITA+MET+SUL	INS+MET+SUL	SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt interwencji, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt MET, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SUL, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt INS, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie wrażliwości, w przypadku przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL [REDACTED].

Tab. 38. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	████	█
SA 1	████	████

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+MET+SUL, a kosztem stosowania terapii INS+MET+SUL była równa zero, należałoby cenę zbytu netto ██████████

Tab. 39. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	████	████	█
SA 1	████	████	████

## 10.2 Perspektywa wspólna

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w analizowanej populacji chorych oszacowano na ██████████. W porównaniu do terapii insuliną bazową w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oszacowany koszt jest ██████████.

Tab. 40. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.

Parametr	SITA+MET+SUL	INS+MET+SUL	SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	████	████	████
w tym koszt interwencji, PLN	████	█	████
w tym koszt MET, PLN	████	████	█
w tym koszt SUL, PLN	████	████	█
w tym koszt INS, PLN	█	████	████
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	████	████	████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	████	████	█
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	████	████	█
Koszt hipoglikemii, PLN	█	█	█
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	████	████	█
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	████	████	████

W analizie wrażliwości, w przypadku przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+MET+SUL jest ██████████ niż koszt terapii INS+MET+SUL ██████████.

Tab. 41. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	██████	█
SA 1	██████	██████

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+SUL, a kosztem stosowania terapii INS+SUL była równa zero, należałoby cenę zbytu netto ██████████

Tab. 42. Wyniki analizy progowej: SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	██████	██████	██████
SA 1	██████	██████	██████

### 10.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 43. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.

Wariant analizy	SITA+MET+SUL	INS+MET+SUL
<b>Analiza podstawowa</b>		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██████
Współczynnik wyników do kosztów		██████
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	██████	
<b>SA 1</b>		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██████
Współczynnik wyników do kosztów		██████
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	██████	

Tab. 44. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SITA+MET+SUL	INS+MET+SUL
<b>Analiza podstawowa</b>		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██████
Współczynnik wyników do kosztów		██████
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	██████	
<b>SA 1</b>		
Koszty łączne, PLN	██████	██████

Wariant analizy	SITA+MET+SUL	INS+MET+SUL
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	

## 11 SITA vs intensyfikacja INS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny w połączeniu z insuliną oraz intensyfikacji leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą lub bez) u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną odpowiednio za pomocą insuliny lub insuliny i metforminy.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania obu analizowanych terapii.

### 11.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z insuliną z lub bez metforminy w analizowanej populacji chorych oszacowano na ██████████. W porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną z lub bez metforminy oszacowany koszt jest ██████████.

Tab. 45. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

Parametr	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET	SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	████████	████████	████████
w tym koszt interwencji, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt MET, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt SUL, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt INS, PLN	████████	████████	████████
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	████████	████████	██████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	████████	████████	██████
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	██████	██████	██████
Koszt hipoglikemii, PLN	██████	██████	██████
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	████████	████████	██████
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	████████	████████	████████

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+INS+/-MET, a kosztem stosowania intensyfikacji terapii INS+/-MET była równa zero, należałoby cenę zbytu netto ██████████.

## 11.2 Perspektywa wspólna

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z insuliną z lub bez metforminy w analizowanej populacji chorych oszacowano na [REDACTED]. W porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną z lub bez metforminy oszacowany koszt jest [REDACTED].

Tab. 46. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.

Parametr	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET	SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt interwencji, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt MET, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SUL, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt INS, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Koszty łącznie, PLN</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku analizy z wspólnej (NFZ i chorego), aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+INS+/-MET, a kosztem stosowania intensyfikacji terapii INS+/-MET była równa zero, należałoby cenę zbytu netto [REDACTED].

## 11.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 47. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET
<b>Analiza podstawowa</b>		
Koszty łącznie, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność	[REDACTED]	[REDACTED]
Współczynnik wyników do kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 48. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych.

Wariant analizy	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET
<b>Analiza podstawowa</b>		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		



## 12 Ograniczenia

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym stanowiącym rozszerzenie już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny w niniejszej analizie populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2:

1. u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),
3. u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwóch leków przeciwcukrzycowych,
4. u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

**Wnioskowane wskazanie dla sitagliptyny jest spójne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla preparatu Maysiglu® zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Maysiglu ChPL).**

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonylomocznika,**
- u chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika: **insulinę bazową,**
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika: **insulinę bazową,**
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną.**

W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*). Do dnia 27 maja 2022 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne dla sitagliptyny: 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Tamez-Pérez 2015) oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych insuliną z metforminą lub bez (badania Mathiu 2015 i Visboll 2010).

Badania Mathiu 2015 i Visboll 2010 dotyczyły porównania sitagliptyny z placebo, a nie intensyfikacją leczenia insuliną, która stanowi komparator w populacji chorych leczonych insuliną w stałej dawce. W badaniu Mathiu 2015 przyjmowana w obu ramionach insulina glargine była miareczkowana zgodnie z wcześniej określonym schematem dostosowywania dawki. Wyniki omawianych badań wskazują, że dawka insuliny była modyfikowana podczas leczenia. W związku z tym, badania Mathiu 2015 i Visboll 2010 włączono jako badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem insuliny bazowej po nieskuteczności terapii pochodną sulfonylomocznika (u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania metforminy) lub terapii metforminą w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika. Dla porównania sitagliptyny z insuliną bazową w terapii trójlekowej (dodanej do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika)

przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań bezpośrednich:

- badania Hermansen 2007 i Moses 2016 porównujące stosowanie sitagliptyny z placebo;
- badanie LEAD-5 (Russel-Jones 2009) porównujące stosowanie insuliny glargine z placebo.

W przypadku chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika uznano, że analizowana subpopulacja chorych stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i nie przeprowadzono dodatkowo wyszukiwania badań dla insuliny bazowej w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika.

W ramach porównania sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, biorąc pod uwagę wykazane w ramach *Analizy klinicznej* na podstawie badań bezpośrednich przewagi na korzyść sitagliptyny w zakresie redukcji masy ciała w stosunku do wartości początkowej oraz częstości występowania hipoglikemii i hipoglikemii wymagającej pomocy medycznej.

W przypadku porównania z insuliną bazową i intensyfikacją leczenia insuliną przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych pochodzących z badań klinicznych nie jest możliwe wykazanie przewag w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu do insuliny bazowej (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika). Wyniki porównania sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji w zakresie kontroli glikemii. Uznano jednak, że lepsza skuteczności sitagliptyny wynika z niewielkiej różnicy w przyjmowanej dawce insuliny pomiędzy ramionami, co może mieć wpływ na redukcję HbA<sub>1c</sub>. W związku z powyższym, akceptując ograniczenia włączonych badań (tj. Mathiu 2015 i Visboll 2010; patrz opis powyżej), założono konserwatywnie brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. sitagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną.

W analizie wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w którym wykorzystano dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*. Na podstawie dostępnych badań klinicznych o dość krótkim okresie obserwacji nie jest możliwe oszacowanie długoterminowych powikłań będących wynikiem stosowania analizowanych terapii oraz ich wpływu na kontrolę glikemii. Wydaje się więc, że modelowanie długoterminowe nie jest wskazane. W związku z tym model przygotowano w oparciu o dane dotyczące występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii, biorąc pod uwagę fakt, że analizowane leki zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych wpływających na jakość życia. W analizie kosztów-użyteczności horyzont czasowy przyjęto na podstawie okresu obserwacji w dostępnym badaniu klinicznym, natomiast w analizach minimalizacji kosztów - roczny horyzont czasowy (założenie).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty terapii (koszty zakupu leków, koszty podania leków i koszty monitorowania leczenia) oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Dawkowanie substancji czynnych przyjęto w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (sitagliptyna), badania kliniczne (pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa, insulina podawana w ramach intensyfikacji leczenia) oraz dane WHO (metformina, pochodne sulfonilomocznika). Ze

względu na brak dowodów naukowych dla porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika) dawkowanie insuliny bazowej przyjęto na podstawie badania LEAD-5 (Russel-Jones 2009), a pochodnych sulfonylomocznika na podstawie danych WHO Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). W celu zachowania spójności pomiędzy wszystkimi analizami, pomimo uznania kosztów metforminy oraz pochodnych sulfonylomocznika (w populacji chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika) oraz kosztów podania i monitorowania cukrzycy (w populacji chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych insuliną w stałej dawce) jako nieróżnicujących, zostały one przedstawione w analizie.

Wartości użyteczności w analizach kosztów-użyteczności przyjęto na podstawie opracowania Beaudet 2014. Przyjęte wartości użyteczności są zgodne z wartościami użytecznościami przyjętymi w opracowaniu ERG 2012 i analizie ekonomicznej dla insuliny detemir (CEA Levemir 2014), które zostały wykorzystane w obliczeniach przez analityków Agencji zgodnie z analizą weryfikacyjną dla linagliptyny z 2014 r. (AWA Trajenta 2014). Wykorzystanie danych z jednego badania daje możliwość wiarygodnego porównania wyników dla różnych ocenianych w modelu leków.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (w analizach kosztów-użyteczności).

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń dotyczących metodyki modelu oraz sposobu modelowania danych.

## 13 Dyskusja

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania sitagliptyny (Maysiglu®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu® (Maysiglu ChPL).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, sitagliptyna, jako inhibitor DPP-4, zalecana jest zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy; PTD 2022, NICE 2020), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej (PTD 2022, NICE 2020, AACE/ACE 2020).

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje, stosowanie sitagliptyny u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

### 1. w monoterapii :

- a) u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

### 2. w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- a) metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- b) pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- c) agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR), tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

### 3. w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- a) pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- b) agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.

4. jako lek **uzupełniający w stosunku do insuliny** (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

Wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem już istniejącego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny („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”).

**Rozszerzenie wskazań dla sitagliptyny polega na:**

1. możliwości leczenia chorych, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
2. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),
3. możliwości leczenia chorych w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,
4. możliwości leczenia chorych uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji: chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy), chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce. W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych wcześniej nieleczonych: **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną**.

Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy klinicznej* dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto wyższą skuteczność sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (w monoterapii) w zakresie występowania hipoglikemii. W związku z powyższym, w zakresie omawianego porównania przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności, w której wyniki przedstawiono w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie sitagliptyną pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach całkowitych terapii (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej) w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych. Redukcja kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania terapii sitagliptyną nie jest wystarczająca na pokrycie różnicy kosztów zakupu leków (substancji czynnych). Wyniki analiz podstawowych w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności zestawiono w rozdz. 15 (Tab. 49).

Zarówno, w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej prawdopodobieństwo opłacalności sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w odniesieniu do kosztu dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest osiągane poniżej ustalonego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji progu opłacalności dla leków.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów kosztowych i żyteczności wykazała umiarkowaną niestabilność wyników. Bez względu na

przyjęty wariant analizy wrażliwości sitagliptyna jest terapią opłacalną tj. przynosi korzyść kliniczną w postaci QALY w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika przy wyższych całkowitych kosztach terapii, a otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita*.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej są zgodne z wynikami odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej, w której wykazano większą korzyść kliniczną w postaci QALY podczas stosowania sitagliptyny w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii.

W związku z powyższym, pomimo zidentyfikowanych ograniczeń i naturalnej niepewności modelowanych danych wyniki charakteryzują się dużą spójnością i konsekwentnie wskazują na kosztową efektywność sitagliptyny.

W przypadku porównania sitagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) oraz z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej insuliną bazową w stałej dawce założono podobną skuteczność przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie sitagliptyny związane jest z [REDAKTOWANO] kosztami całkowitymi niż stosowanie insuliny bazowej w populacji chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika, zarówno w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, co wynika z redukcji kosztów podania i monitorowania leczenia. Stosowanie insuliny bazowej w porównaniu do sitagliptyny, zgodnie z wytycznymi PTD z 2022 r. (PTD 2022) wymaga bowiem większej ilości pomiarów glikemii.

W przypadku porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną, stosowanie sitagliptyny związane jest z [REDAKTOWANO] kosztami całkowitymi w wariantcie analizy z perspektywy NFZ oraz w wariantcie analizy z perspektywy wspólnej. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Należy zaznaczyć, że dane dotyczące dawkowania insuliny pochodzą z badania, w którym komparator stanowiło placebo, a nie intensyfikacja leczenia insuliną. Biorąc powyższe pod uwagę, koszty terapii po stronie komparatora, tj. intensyfikacji leczenia insuliną, mogą być zaniżone. W związku z tym wyniki analizy należy interpretować z ostrożnością.

Należy zaznaczyć, że korzyści kliniczne stosowania sitagliptyny wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. W wyniku rozszerzenia i dostosowania wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny do wskazania rejestracyjnego spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii. Objęcie refundacją preparatu Maysiglu® pozwoli wydłużyć czas trwania tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2.

## 14 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analiz dla porównania sitagliptyny z wybranymi komparatorami u chorych z cukrzycą typu 2.

Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (SUL) u chorych wcześniej nieleczonych:

- perspektywa NFZ:
  - Stosowanie sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] przy kosztach wyższych [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].
  - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, sitagliptyna była terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonylomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED].
- perspektywa wspólna:
  - Stosowanie sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] przy kosztach wyższych o [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].
  - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, sitagliptyna była terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonylomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED].

Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z insuliną bazową (INS) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania pochodnej sulfonylomocznika (SUL):

- perspektywa NFZ:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+SUL.
  - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+SUL [REDACTED].
- perspektywa wspólna:

- W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+SUL.
- W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+SUL [REDACTED]

Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z insuliną bazową (INS) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (MET+SUL):

- perspektywa NFZ:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.
  - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL [REDACTED]
- perspektywa wspólna:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.
  - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii SITA+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL [REDACTED]

Wyniki dla sitagliptyny (SITA) w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania stałej dawki insuliny bazowej (INS):

- perspektywa NFZ:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+INS+/-MET wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.
- perspektywa wspólna:
  - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SITA+INS+/-MET wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.



## 15 Podsumowanie i wnioski końcowe

Cukrzyca zaliczana jest do chorób społecznych. Każdego roku na świecie odnotowuje się miliony nowych zachorowań na cukrzycę. Miliony chorych umierają również z powodu jej powikłań (WHO 2021).

Inhibitory DDP-4 to grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych, których mechanizm działania opiera się na zwiększaniu stężenia inkretyn poprzez hamowanie enzymu rozkładającego te hormony (Medycyna Praktyczna 2020).

Stosowanie sitagliptyny, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2020 - w terapii dwu- i trzylekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017).

W wyniku rozszerzenia i dostosowania wskazania dla sitagliptyny do wskazania rejestracyjnego **spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii, co pozwoli **wydłużyć czas trwania wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii**, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2.

W celu oceny ekonomicznej stosowania sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 bez względu na linię leczenia zastosowano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*. Zastosowany model uwzględnia parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia poszczególnymi terapiami, tj. zmianę masy ciała w określonym horyzoncie czasowym oraz częstość występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Pozwala na oszacowanie QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji. Model sparametryzowano w oparciu o polskie dane kosztowe i parametry kliniczne.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

- chorzy wcześniej nieleczeni,
- chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy);
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w horyzoncie czasowym wynikającym z dostępnych badań klinicznych (analiza kosztów-użyteczności) lub w rocznym horyzoncie czasowym (analiza minimalizacji kosztów; założenie).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Maysiglu® (Maysiglu ChPL) oraz badaniami klinicznymi, przyjęto dawkowanie sitagliptyny na poziomie 100 mg raz dziennie.

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla sitagliptyny, refundowanej już w wielu krajach na świecie, we wnioskowanym wskazaniu (zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym) pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz zapewni chorym dostęp do leczenia zgodnego z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej.

#### Populacja chorych wcześniej nieleczonych

W ramach analizy kosztów-użyteczności sitagliptynę porównywano z pochodną sulfonilomocznika. Dane dotyczące dawkowania pochodnej sulfonilomocznika (glimepirydu) oraz bezpieczeństwa terapii tj. występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii oraz średniej zmiany masy ciała wśród chorych na cukrzycę typu 2, przyjęto na podstawie badania Tamez-Pérez 2015.

#### Populacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika

Sitagliptynę porównywano z insuliną bazową. Ze względu na brak dowodów naukowych dla porównania sitagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika, średnią dawkę dobową insuliny bazowej i pochodnej sulfonilomocznika przyjęto analogicznie jak w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika (odpowiednio na podstawie badania Russel-Jones 2009 i WHO DDD).

Biorąc pod uwagę brak możliwości wykazania przewagi jednej terapii nad drugą, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z uwzględnieniem koszt zakupu leków (nie analizowano kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych).

#### Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Sitagliptynę porównywano z insuliną bazową. Analizowane leki dodawane były do leczenia metforminą 2 g/d i pochodną sulfonilomocznika (2 mg/d dla glimepirydu na podstawie WHO; dla pozostałych pochodnych sulfonilomocznika analogicznie na podstawie danych WHO). Średnią dawkę dobową insuliny bazowej przyjęto na podstawie LEAD-5 (Russel-Jones 2009).

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badań Hermansen 2007 i Moses 2016. Ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa analizowanych terapii, co wykazano w ramach porównania pośredniego (patrz: *Analiza kliniczna*), dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

#### Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce

Sitagliptynę w połączeniu z insuliną porównywano z intensyfikacją leczenia insuliną. Analizowane terapie mogły być dodane do metforminy (2 g/d) - odsetki chorych stosujących jednocześnie metforminę przyjęto na podstawie badania Mathiu 2015. Średnią dawkę dobową insuliny w ramieniu interwencji, tj. podczas stosowania sitagliptyny, oraz w ramieniu komparatora, tj. w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną, przyjęto na podstawie badania Mathiu 2015 po 24 tygodniach odpowiednio na 54,8 IU i 59,9 IU.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badań Mathiu 2015 i Visboll 2010. Biorąc pod uwagę konserwatywne założenie o braku różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. sitagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną, w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną, dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

Wnioskowane jest włączenie sitagliptyny (Maysiglu) do istniejącej grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%. Wnioskowana cena zbytu netto dla sitagliptyny (Maysiglu) wynosi [REDACTED]

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych (Beaudet 2014, ERG/NICE 2012). Parametry kosztowe oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych (leku refundowane, wyroby medyczne, tj. paski do oznaczania glukozy we krwi i igły), danych apteki internetowej (wyroby medyczne, tj. nakłuwacze) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ (procedury medyczne).

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną (analiza kosztów-użyteczności) i deterministyczną analizę wrażliwości (analiza kosztów-użyteczności i analiza minimalizacji kosztów).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (analiza kosztów-użyteczności) lub różnicy kosztów stosowania (analiza minimalizacji kosztów).

**Tab. 49. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) lub różnicy kosztów (PLN).**

Porównanie	NFZ	Wspólna	Wnioski
<b>Populacja chorych wcześniej nieleczonych</b>			
SITA vs SUL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Populacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika</b>			
SITA vs INS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika</b>			
SITA vs INS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce</b>			
SITA vs intensyfikacja INS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów kosztów i użyteczności wykazała względną stabilność wyników i konsekwentnie wskazywała na **kosztową efektywność sitagliptyny lub odpowiednio [REDACTED] koszty terapii sitagliptyną.**

W populacji chorych wcześniej nieleczonych, dla warunków określonych w modelu **sitagliptyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość.** Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że leczenie sitagliptyną zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, jest poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita*. **Sitagliptyna stanowi zatem terapię**

opłacalną w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych.

W populacji chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika, **stosowanie sitagliptyny związane jest z [REDACTED] kosztami niż stosowanie insuliny bazowej zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.** Z kolei w populacji chorych leczonych wcześniej inuliną bazową w stałej dawce, stosowanie sitagliptyny związane jest z [REDACTED] kosztami niż intensyfikacja leczenia insuliną w wariacie analize z perspektywy NFZ oraz w wariacie analize z perspektywy wspólnej.

Otrzymane wyniki analize ekonomicznej stanowią przesłankę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sitagliptyny.

## 16 Aneks

### 16.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (w monoterapii), insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) lub sitagliptyny w połączeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną (w terapii dodanej do metforminy lub nie) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 5 września 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

**Zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu.**

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	259 723
#2	Cost allocation [mh]	2 0215
#3	Cost-benefit analysis [mh]	90 473
#4	Cost control [mh]	34 040
#5	Cost savings [mh]	12 614
#6	Cost of illness [mh]	32 324
#7	Cost sharing [mh]	4 723
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	259 723
#9	sitagliptin phosphate [mh] OR "Sitagliptin Phosphate, Metformin Hydrochloride Drug Combination" [mh]	1 670
#10	sitagliptin [tw]	2 894
#11	#9 OR #10	2 894
#12	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	160 870
#13	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	180 749
#14	#12 OR #13	180 937
#15	#8 AND #11 AND #14	52

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	91 320
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	170 890
#3	'Cost of illness'/exp	20 631
#4	'Cost control'/exp	73 800
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 822
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	326 907
#7	'sitagliptin'/exp	9 783
#8	sitagliptin	10 287
#9	#7 OR #8	10 287
#10	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	309 777
#11	'diabetes mellitus, type 2' or 'type 2 diabetes mellitus'	89 697
#12	#10 OR #11	320 131
#13	#6 AND #9 AND #12	271

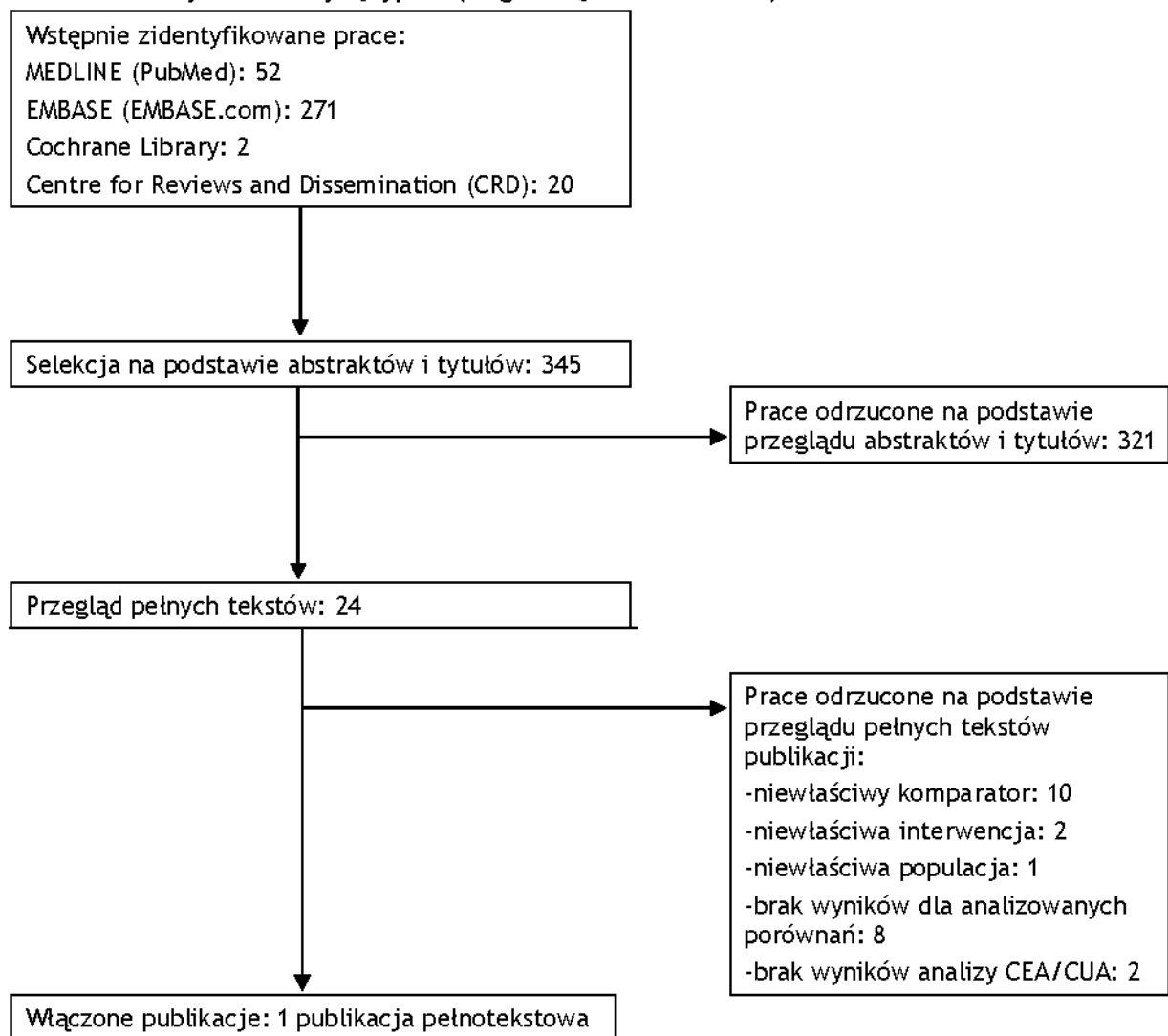
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 534
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 780
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	608
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	452
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	865
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 534
#8	MeSH descriptor: [Sitagliptin Phosphate] explode all trees	847
#9	sitagliptin	2 119
#10	#8 OR #9	2 119
#11	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	20 214
#12	'type 2 diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, type 2'	60 150
#13	#11 OR #12	60 150
#14	#7 AND #10 AND #13	2

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	sitagliptin	56
#2	cost*	24 376
#3	#1 AND #2	20

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Permsuwan 2016	Permsuwan, U., et al., Cost-effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor monotherapy in elderly type 2 diabetes patients in Thailand. <i>Clinico Economics and Outcomes Research</i> , 2016, 8: 521-529.

Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ali Baig, M. A., Gautam G. K., Assessment of current prescribing pattern and cost analysis of oral anti-diabetic drugs in elderly population from Punganur region of Andhra Pradesh. <i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> , 2021, 13(7): 32-39.	Niewłaściwa interwencja
2	Baptista, A., et al., The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: a systematic review of cost-effectiveness studies. <i>European Journal of Health Economics</i> , 2017, 18(8): 937-965.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
3	Brown, S. T., et al., Cost-effectiveness of insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Clinical Therapeutics</i> , 2014, 36(11): 1576-1587.	Niewłaściwy komparator (INS+MET)
4	Bruhn, D., et al., Cost-utility of albiglutide versus insulin lispro, insulin glargine, and sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes in the US. <i>Journal of Medical Economics</i> , 2016, 19(7): 672-683.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
5	Cazarim, M. D. S., et al. Cost-effectiveness analysis of different dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor drugs for treatment of type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews</i> , 2017, 11: S859-S865.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
6	Chakravarty, A., et al., Comparison of costs and outcomes of dapagliflozin with other glucose-lowering therapy classes added to metformin using a short-term cost-effectiveness model in the US setting. <i>Journal of Medical Economics</i> , 2018, 21(5): 497-509.	Niewłaściwa interwencja.
7	Davies, M. J., et al., Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type2 diabetes mellitus. <i>Diabetic Medicine</i> , 2012, 29(3): 313-320.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
8	Elmubark, A., et al., Comparison of safety and economic burden of dipeptidyl peptidase-4-inhibitor versus sulfonylureas in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin; a narrative review. <i>Indian Journal of Public Health Research and Development</i> , 2020, 11(7): 1116-1122.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
9	Esposti, L. D., et al., Clinical outcomes and health care costs combining metformin with sitagliptin or sulphonylureas or thiazolidinediones in uncontrolled type 2 diabetes patients. <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> , 2014, 6: 463-472.	Brak wyników analizy kosztów-efektywności/ kosztów-żyteczności*
10	Farr, A. M., et al., Healthcare Costs Among Adults with Type 2 Diabetes Initiating DPP-4 Inhibitors. <i>Advances in Therapy</i> , 2016, 33(1): 68-81.	Niewłaściwy komparator.
11	Heller, S. R., et al., Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. <i>Diabet Med.</i> , 2016, 33(4): 471-477.	Niewłaściwy komparator.



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
12	Gu, S., et al., Choice across 10 pharmacologic combination strategies for type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. <i>BMC Medicine</i> , 2020, 18(1).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
13	Klarenbach, S., et al., Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. <i>CMAJ</i> , 2011 183(16): E1213-E1220.	Niewłaściwy komparator.**
14	Lin, W. Q., et al., Cost-Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 2021, 12.	Niewłaściwy komparator.
15	Lorenzoni, V., et al., Cost-consequence analysis of sitagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy for the treatment of diabetic patients in Italy. <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> , 2017, 9: 699-710.	Brak wyników analizy kosztów-efektywności / kosztów-użyteczności***
16	Ravasio, R., et al., Economic evaluation of canagliflozin versus glimepiride and sitagliptin in dual therapy with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Italy. <i>Global and Regional Health Technology Assessment</i> , 2016, 3(2): 92-101.	Niewłaściwy komparator.
17	Reed, S. D., et al., Longitudinal medical resources and costs among type 2 diabetes patients participating in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018, 20(7): 1732-1739.	Niewłaściwy komparator.
18	Rojas, G., Nunes A., Pharmacoeconomic Analysis of Sitagliptin/Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Cost-Effectiveness Study. <i>Value in Health Regional Issues</i> , 2021, 26: 33-39.	Niewłaściwy komparator.^
19	Schwarz, B., et al., Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2008, 10(SUPPL.1): 43-55.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
20	Shahnaz, S., et al., Cost-effectiveness analysis of oral hypoglycemic drugs for the treatment of type-ii diabetes mellitus in a tertiary care setup Karachi. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research</i> , 2020 61(1): 46-51.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
21	Skovgaard, R., et al., Evaluating the Cost of Bringing People with Type 2 Diabetes Mellitus to Multiple Targets of Treatment in Canada. <i>Clinical Therapeutics</i> , 2015, 37(8): 1677-1688.	Niewłaściwa populacja.^ ^
22	Steen Carlsson, K., Persson U., Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: Liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. <i>Journal of Medical Economics</i> , 2014, 17(9): 658-669.	Niewłaściwy komparator.
23	Suraj, B., et al., A Comparative Evaluation of Safety, Efficacy and Cost Effectiveness of Three Add on Treatment Regimens in Type 2 Diabetics; Not Controlled by Metformin Alone. <i>Research Journal of Pharmacy and Technology</i> , 2015 8(1): 44-50.	Niewłaściwy komparator.^ ^ ^

^w przeglądzie przedstawiono porównanie skuteczności terapii i zestawienie kosztów; \*\*wyniki dla porównania terapii SITA+MET vs MET, zestawienie wyników dla terapii SITA i SUL (+MET), przy czym jako SUL przyjęto glibenklamid niefinansowany ze środków publicznych w Polsce; \*\*\*analiza konsekwencji kosztów; ^ glibenklamid niefinansowany ze środków publicznych w Polsce (nie stanowi komparatora dla analizowanych interwencji); ^^wyniki kliniczne przyjęte na podstawie metaanalizy, w której dla sulfonilomocznika uwzględnione badania w populacji chorych wcześniej nieleczonych

oraz leczonych monoterapią lub terapią podwójną; ^^^ pochodne sulfonilomocznika, w tym glibenklamid niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.

## 16.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 56. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

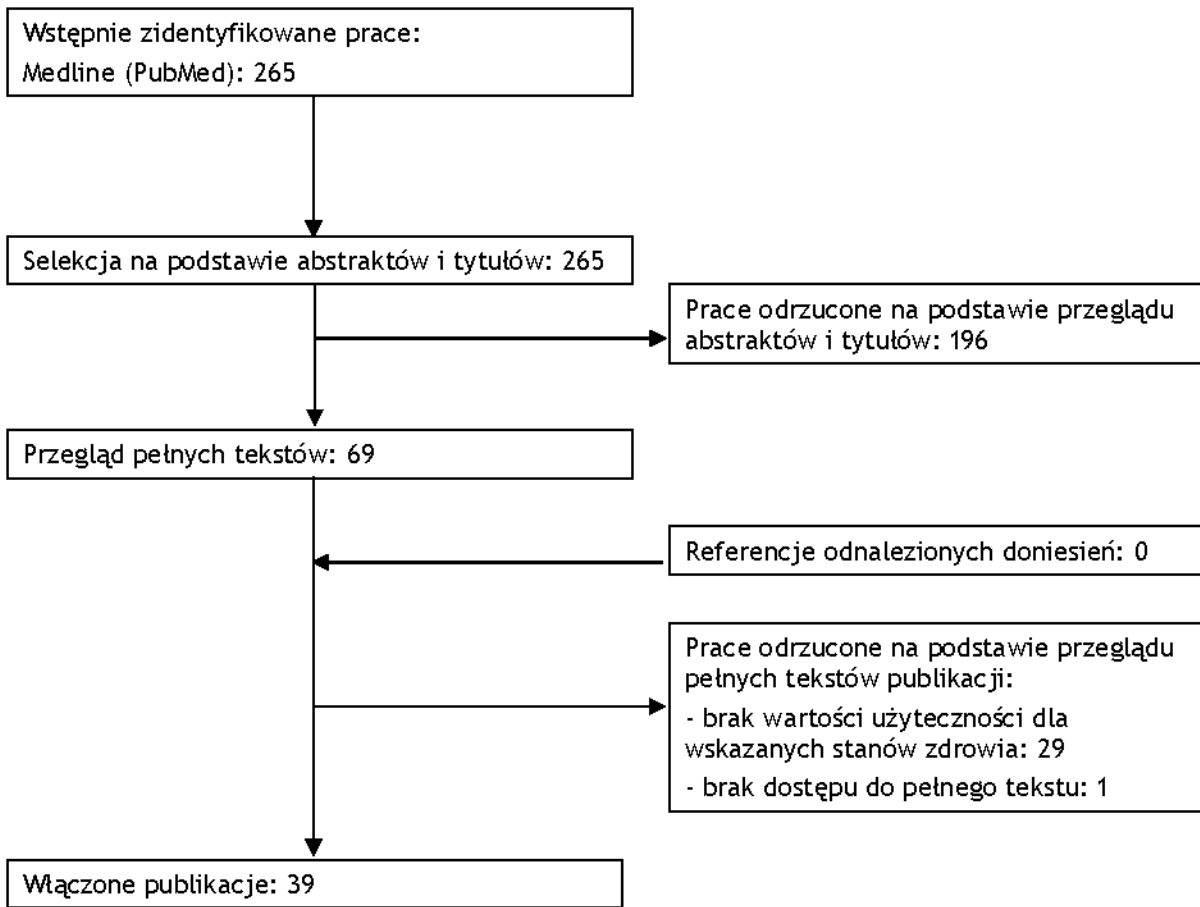
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 5 września 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	650 731
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	127 960
#3	diabetes[TIAB] AND "type 2"[TIAB]	165 525
#4	hypoglycaemia [TIAB] OR hypoglycaemia [TIAB] OR hypoglycemia [TIAB]	45 321
#5	"body mass index" [TIAB] OR BMI [TIAB] OR weight [TIAB]	1 137 553
#6	reduction OR increase OR decrease OR gain OR loss OR lost	8 955 869
#7	#5 AND #6	667 170
#8	#4 OR #7	706 643
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #8	265

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Beaudet 2014	Beaudet, A., et al., Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. <i>Value Health</i> , 2014, 17(4): 462-470.
2	Beaudet 2011	Beaudet, A., et al., Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. <i>J Med Econ</i> , 2011, 14(3): 357-366.
3	Capel 2020	Capel, M., et al., Cost-Effectiveness Analysis of Exenatide versus GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Pharmacoecon Open</i> , 2020, 4(2): 277-286.
4	Clarke 2006	Clarke, P. M., et al., Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. <i>Diabetes Care</i> , 2006 29(7): 1506-1511.
5	Drummond 2018	Drummond, R., et al., The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018, 20(10):
6	Evans 2014	Evans, M., et al., Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2014, 11: 90.
7	Grandy 2008	Grandy, S., Fox K. M., EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2008, 6: 18.
8	Harris 2014	Harris, S., et al., The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. <i>Can J Diabetes</i> , 2014, 38(1): 45-52.
9	Huetson 2015	Huetson, P., et al., Cost-effectiveness of once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide compared to bolus insulin both in combination with basal insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes in Norway. <i>J Med Econ</i> , 2015, 18(8): 573-585.
10	Jendle 2017	Jendle, J., et al., A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. <i>J Patient Rep Outcomes</i> , 2017, 2(1): 20.
11	Kiadaliri 2014	Kiadaliri, A. A., et al., Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in sweden. <i>Diabetes Ther</i> , 2014, 5(2): 591-607.
12	Lane 2014	Lane, S., et al., The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2014, 30(7): 1267-1273.
13	Lin 2019	Lin, Y. J., et al., Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2019, 35(1): 7-13.
14	Marrett 2011	Marrett, E., et al., Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. <i>BMC Res Notes</i> , 2011, 4: 251.
15	Marret 2009	Marrett, E., et al., Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2009, 11(12): 1138-1144.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
16	Matza 2007	Matza, L. S., et al., Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2007, 5: 47.
17	Matza 2007b	Matza, L. S., et al., Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. <i>Qual Life Res</i> , 2007, 16(7): 1251-1265.
18	McGlone 2020	McGlone, E. R., et al., Bariatric surgery for patients with type 2 diabetes mellitus requiring insulin: Clinical outcome and cost-effectiveness analyses. <i>PLoS Med</i> , 2020, 17(12): e1003228.
19	Mitchell 2013	Mitchell, B. D., et al., Hypoglycaemic events in patients with type 2 diabetes in the United Kingdom: associations with patient-reported outcomes and self-reported HbA1c. <i>BMC Endocr Disord</i> , 2013, 13: 59.
20	Nauck 2019	Nauck, M. A., et al., Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019, 21(3): 525-532.
21	Naumann 2014	Neumann, A., et al., Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2014, 12: 150.
22	Neuwahl 2021	Neuwahl, S. J., et al., Patient Health Utility Equations for a Type 2 Diabetes Model. <i>Diabetes Care</i> , 2021, 44(2): 381-389.
23	Pawaskar 2018	Pawaskar, M., et al., Impact of the severity of hypoglycemia on health - Related quality of life, productivity, resource use, and costs among US patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes Complications</i> , 2018, 32(5): 451-457.
24	Picot 2012	Picot, J., et al., Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. <i>Obes Surg</i> , 2012, 22(9): 1496-1506.
25	Pollock 2018	Pollock, R. F., et al., Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> , 2018, 11: 217-226.
26	Pollock 2019	Pollock, R. F., et al., Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019, 21(7): 1706-1714.
27	Pratipanawatr 2019	Pratipanawatr, T., et al. Impact of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life among Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in Thailand. <i>J Diabetes Res</i> , 2019: 5903820.
28	Ridderstråle 2016	Ridderstråle, M., et al., Estimating the impact of changes in HbA1c, body weight and insulin injection regimen on health related quality-of-life: a time trade off study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2016, 14: 13.
29	Saunders 2014	Saunders, R., et al., The cost-effectiveness and budget impact of stepwise addition of bolus insulin in the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the FullSTEP trial. <i>J Med Econ</i> , 2014, 17(12): 827-836.
30	Shafie 2018	Shafie, A. A., et al., Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. <i>J Diabetes Metab Disord</i> , 2018, 17(2): 269-275.
31	Shao 2019	Shao, H., et al., Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation. <i>Pharmacoeconomics</i> , 2019, 37(7): 921-929.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
32	Sheu 2012	Sheu, W. H., et al., Hypoglycemia is associated with increased worry and lower quality of life among patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents in the Asia-Pacific region. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> , 2012, 96(2): 141-148.
33	Shingler 2015	Shingler, S., et al., Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. <i>J Med Econ</i> , 2015, 18(1): 45-55.
34	Solli 2010	Solli, O., et al., Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2010, 8: 18.
35	Tew 2021	Tew, M., et al., Exploring Structural Uncertainty and Impact of Health State Utility Values on Lifetime Outcomes in Diabetes Economic Simulation Models: Findings from the Ninth Mount Hood Diabetes Quality-of-Life Challenge. <i>Med Decis Making</i> , 2021, 272989x211065479.
36	Valentine 2022	Valentine, W., et al., Evaluating the Impact of Therapy on Quality of Life in Type 2 Diabetes: A Literature Review of Utilities Associated with Treatment-Related Attributes. <i>Patient Relat Outcome Meas</i> , 2022, 13: 97-111.
37	Waugh 2010	Waugh, N., et al., Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> , 2010, 14(36): 1-248.
38	Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos, J., Chantzaras A., Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications. <i>Eur J Health Econ</i> , 2020, 21(5): 729-743.
39	Zhang 2020	Zhang, Y., et al., EQ-5D-3L Decrements by Diabetes Complications and Comorbidities in China. <i>Diabetes Ther</i> , 2020, 11(4): 939-950.

Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ackroyd, R., et al., Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type-2 diabetes in three European countries. <i>Obes Surg</i> , 2006, 16(11): 1488-1503.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
2	Albader, A. S., et al., Measuring Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients at the Al-Wazarat Healthcare Center in Riyadh. <i>Cureus</i> , 2019, 11(12): e6474.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
3	Alvarez-Guisasola, F., et al., Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2010, 8: 86.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
4	Anselmino, M., et al., Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries(II). <i>Obes Surg</i> , 2009, 19(11): 1542-1549.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
5	Boels, A. M., et al., Effectiveness of diabetes self-management education via a smartphone application in insulin treated type 2 diabetes patients - design of a randomised controlled trial (TRIGGER study). <i>BMC Endocr Disord</i> , 2018, 18(1): 74.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
6	Borisenko, O., et al., Bariatric Surgery can Lead to Net Cost Savings to Health Care Systems: Results from a Comprehensive European Decision Analytic Model. <i>Obes Surg</i> , 2015, 25(9): 1559-1568.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
7	Boye, K. S., et al., Health state utilities associated with weight loss in type 2 diabetes and obesity. <i>J Med Econ</i> , 2022, 25(1): 14-25.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
8	Brändle, M., et al., Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> , 2009, 47(8): 501-515.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
9	Davis, R. E., et al., Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2005 21(9): 1477-1483.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
10	Eckert, K., Impact of physical activity and bodyweight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> , 2012, 5: 303-311.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
11	Hunger, M., et al., Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies. <i>J Diabetes Complications</i> , 2012, 26(5): 413-418.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
12	Lee, A. J., et al., Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. <i>Diabet Med</i> , 2005, 22(11): 1482-1486.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
13	Lee, W. C., et al., Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. <i>Clin Ther</i> , 2010, 32(10): 1756-1767.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
14	Malkin, S. J. P., et al., Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. <i>Diabetes Ther</i> , 2019, 10(1): 159-176.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
15	Malkin, S. J. P., et al., The Management of Type 2 Diabetes with Once-Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Slovakia. <i>Adv Ther</i> , 2019, 36(8): 2034-2051.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
16	Matza, L. S., et al., Obese versus non-obese patients with type 2 diabetes: patient-reported outcomes and utility of weight change. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2007, 23(9): 2051-2062.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
17	Nguyen, H. V., et al., Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. <i>J Med Genet</i> , 2017, 54(11): 747-753.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
18	Picot, J., et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	economic evaluation. Health Technol Assess, 2009, 13(41): 1-190, 215-357, iii-iv.	poszukiwanych stanów zdrowia.
19	Polster, M., et al., A comparison of preferences for two GLP-1 products--liraglutide and exenatide--for the treatment of type 2 diabetes. J Med Econ, 2010, 13(4): 655-661.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
20	Radcliff, T. A., et al., Cost-Effectiveness of Three Doses of a Behavioral Intervention to Prevent or Delay Type 2 Diabetes in Rural Areas. J Acad Nutr Diet, 2020, 120(7): 1163-1171.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
21	Rajan, N., et al., Utilities for Type 2 Diabetes Treatment-Related Attributes in a South Korean and Taiwanese Population. Value Health Reg Issues, 2016, 9: 67-71.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
22	Rondags, S. M., et al., HypoAware-a brief and partly web-based psycho-educational group intervention for adults with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes and problematic hypoglycaemia: design of a cost-effectiveness randomised controlled trial. BMC Endocr Disord, 2015, 15: 43.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
23	Ruof, J., et al., Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland. Int J Obes (Lond), 2005, 29(5): 517-523.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
24	Samyshkin, Y., et al., Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. J Med Econ, 2012, 15 Suppl 2: 6-13.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
25	Shi, L., et al., Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? Health Qual Life Outcomes, 2014, 12: 167.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
26	Tabaei, B. P., et al., Glycemia and the quality of well-being in patients with diabetes. Qual Life Res, 2004, 13(6): 1153-1161.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
27	Tu, Y., et al., Cost-Utility of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with Type 2 Diabetes and Obesity with a BMI $\geq$ 27.5 kg/m <sup>2</sup> : a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort. Obes Surg, 2019, 29(12): 3978-3986.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
28	Wentworth, J. M., et al., Cost-effectiveness of gastric band surgery for overweight but not obese adults with type 2 diabetes in the U.S. J Diabetes Complications, 2017, 31(7): 1139-1144.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
29	Williams, S. A., et al., The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients. J Diabetes Complications, 2012, 26(5): 399-406.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
30	Zhang, P., et al., Impact of intensive lifestyle intervention on preference-based quality of life in type 2 diabetes: Results from the Look AHEAD trial. Obesity (Silver Spring), 2016, 24(4): 856-864.	Brak wartości użyteczności dla



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
		poszukiwanych stanów zdrowia.

## 16.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1, , 9.1, 9.2, 10.1, 0, 11.1, 11.2	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1, 9.2, 10.1, 0	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.8.1, 16.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1.1, 8.2.1, 9.1, 9.2, 10.1, 0, 11.1, 11.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 9.1, 9.2, 10.1, 0, 11.1, 11.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1.1, 8.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1.1, 8.2.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	8.1.4, 8.2.4, 9.1, 9.2, 10.1, 0, 11.1, 11.2	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.3, 7.5, 7.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5, 6, 7.3, 7.5, 7.7	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9.1, 9.2, 10.1, 0, 11.1, 11.2	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9.1, 9.2, 10.1, 0, 11.1, 11.2	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,		
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?		
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	9.3, 10.3, 11.3	tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.3, 10.3, 11.3	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	9.3, 10.3, 11.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii	6. 7.6.	tak; dodatkowo w analizie

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.8.2, 16.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.9.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.9.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2,, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1, 9.2, 10.1, 0	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	8.1, 9.1, 10.1, 11.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	8.2, 9.2, 10.2, 11.2	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	16.1, 16.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	15
Tab. 2. Kalkulacja cen dla sitagliptyny (Maysiglu®).....	21
Tab. 3. Zestawienie badań klinicznych wykorzystanym w analizie ekonomicznej. ....	27
Tab. 4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględniono w modelu. ....	29
Tab. 5. Podstawowa użyteczność chorych z cukrzycą typu 2 oraz wartości spadku użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi. ....	30
Tab. 6. Koszty (PLN/DDD) leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie. ....	34
Tab. 7. Koszty (PLN/DDD) leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie. ....	35
Tab. 8. Koszt zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem. ....	36
Tab. 9. Podsumowanie parametrów. ....	37
Tab. 10. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. ....	39
Tab. 11. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	41
Tab. 12. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd.....	41
Tab. 13. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2. ....	41
Tab. 14. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3. ....	42
Tab. 15. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4. ....	42
Tab. 16. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie SITA vs SUL. ....	45
Tab. 17. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie SITA+SUL vs INS+SUL i SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL. ....	45
Tab. 18. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów. ....	46
Tab. 19. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa. ....	48
Tab. 20. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. ....	48
Tab. 21. Wyniki kosztów-użyteczności: SITA vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	49
Tab. 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: SITA vs SUL. ....	49
Tab. 23. Wyniki analizy progowej: SITA vs SUL. ....	51
Tab. 24. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa. ....	51
Tab. 25. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej. ....	51
Tab. 26. Wyniki kosztów-użyteczności: SITA vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej. ....	52
Tab. 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: SITA vs SUL. ....	52
Tab. 28. Wyniki analizy progowej: SITA vs SUL. ....	54
Tab. 29. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.....	55
Tab. 30. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ. ....	55

Tab. 31. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL.....	56
Tab. 32. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna. ....	56
Tab. 33. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna. ....	56
Tab. 34. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL. ....	57
Tab. 35. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ. ....	57
Tab. 36. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna. ....	57
Tab. 37. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.....	58
Tab. 38. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ. ....	59
Tab. 39. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL. ....	59
Tab. 40. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna. ....	59
Tab. 41. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna. ....	60
Tab. 42. Wyniki analizy progowej: SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL.....	60
Tab. 43. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ. ....	60
Tab. 44. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna. ....	60
Tab. 45. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.....	62
Tab. 46. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna. ....	63
Tab. 47. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna. ....	63
Tab. 48. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych. ....	64
Tab. 49. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) lub różnicy kosztów (PLN).....	75
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.09.2022 r. ....	77
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 05.09.2022 r. ....	78
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 05.09.2022 r. ....	78
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 05.09.2022 r. ....	79
Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	80
Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	80
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 05.09.2022 r. ....	82
Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	84

Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów  
zdrowia..... 86

## Spis rycin

Ryc. 1. Wykres scatter plot: SITA vs SUL.....	50
Ryc. 2. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.....	50
Ryc. 3. Wykres scatter plot: SITA vs SUL. ....	53
Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej. ....	53
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sitagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (diagram QUOROM/PRISMA). ....	79
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). ....	83



## Piśmiennictwo

- AACE/ACE 2020** Garber A. J., et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract*, 2020, 26(1):107-139.
- ACP 2017** Qaseem A., et al., Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2017, 166(4):279-290.
- Ahren 2014** Ahrén, B., S. L. Johnson, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care*, 2014, 37(8): 2141-2148.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Arechavaleta 2011** Arechavaleta, R., T. Seck, et al., Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2011, 13(2): 160-168.
- AWA Trajenta 2014** Trajenta® w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. . [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/205/AWA/205\\_AOTM\\_OT\\_4350\\_34\\_Trajenta\\_cukrzyca\\_2\\_BIP\\_2014.11.07.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/205/AWA/205_AOTM_OT_4350_34_Trajenta_cukrzyca_2_BIP_2014.11.07.pdf) [dostęp: 25.05.2022 r.]
- Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014 Jun;17(4):462-70.
- Briggs 2006** Briggs A. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 2006.
- CEA Levemir 2014** Levemir® w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. . [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AW/AW\\_3\\_AE\\_Levemir\\_2014.09.05.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf) [dostęp: 25.05.2022 .]
- Ericsson 2013** Ericsson Å., Pollock R.F., Hunt B., Valentine W.J. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ*. 2013, 16(12):1442-52.
- ESC/EASD 2019** Cosentino F., et al., 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):255-323.
- Evans 2013** Evans M., Wolden M., Gundgaard J., Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2014, 16(4):366-75.
- Hermansen 2007** Hermansen, K., M. Kipnes, et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus

- inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2007, 9(5): 733-745.
- Kania 2017** Kania L., Hipoglikemia w cukrzycy typu 1, *Post N Med.*, 2017, 2, 95-98.
- Komunikat DGL** Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-maj 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html> [dostęp: 30.08.2022 r.]
- Lane 2014** Lane S., et al., The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 2014, 30:7, 1267-1273.
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologiei-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Mathiu 2015** Mathiu C., et al., A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. *Diabetes Ther*, 2015, 6:127-142.
- Maysiglu ChPL** Sitagliptyna (Maysiglu®). Charakterystyka produktu leczniczego. <https://rejstryrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 08.09.2022 r.]
- Medycyna Praktyczna 2020** Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1> [dostęp: 06.09.2022 r.]
- Mosses 2016** Moses, R. G., E. Round, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Diabetes*, 2016, 8(5): 701-711.
- Nauck 2007** Nauck, M. A., G. Meininger, et al. (). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2007, 9(2): 194-205.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [dostęp: 14.06.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 30.08.2022 r.]
- Otto-Buczowska 2017** Otto-Buczowska E., Hipoglikemia u chorych z cukrzycą typu 2 - czy jest problemem? (*Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes - is it a problem?*), *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2017, 11, 6, 237-244.
- PTD 2022** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2022, *Current Topic in Diabetes*, 2022, 2(1), 1-134.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie

- urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.  
<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Rozporządzenie RM 14.09.2021 r.** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r  
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210001690/O/D20211690.pdf> [dostęp: 23.06.2022 r.]
- Russel-Jones 2009 (LEAD-5)** Russell-Jones D., Vaag A., 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 sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
- Scheen 2000** Scheen A. J., Lefévre P. J., Leczenie chorych na cukrzycę z nadwagą (*Management of the obese diabetic patient*), *Diabetologia Praktyczna* 2000, tom 1, nr 1.
- Seck 2010** Seck, T., M. Nauck, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *International journal of clinical practice*, 2010, 64(5): 562-576.
- SIGN 2017** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. 2017. <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf> [dostęp: 14.06.2022 r.]
- SIGN** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp: 14.10.2021r.]
- Tamez-Pérez 2015** Tamez-Pérez H. E. et al., Eficacia y seguridad de glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53(2):142-8.
- Tigbe 2013** Tigbe WW., Briggs AH., Lean ME. A patient-centred approach to estimate total annual healthcare cost by body mass index in the UK Counterweight programme. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Aug;37(8):1135-9.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Visboll 2010** Vilsbøll T. et al., Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2010, 12: 167-177.
- WHO 2021** World Health Organization.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [dostęp 23.05.2021 r.].
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Zarządzenia Prezesa NFZ.  
<https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 30.08.2022 r.]