



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Maysiglu (sitagliptyna)  
w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.14.2022

Data ukończenia: 9 marca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AX</b>	aneks
<b>BMI</b>	indeks masy ciała, kg/m <sup>2</sup>
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FPG</b>	stężenie glukozy w osoczu na czczo (fasting plasma glucose)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GLA</b>	insulina glargine
<b>GLIB</b>	glibenklamid
<b>GLIK</b>	gliklazyd
<b>GLIM</b>	glimepiryd
<b>GLIP</b>	glipizyd
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana
<b>HDL</b>	lipoproteiny o wysokiej gęstości
<b>HE</b>	epizod hipoglikemii

<b>HOMA-B</b>	wskaźnik oceny funkcjonowania komórek $\beta$ (Homeostasis model assessment-beta cell function)
<b>HOMA-IR</b>	wskaźnik oceny insulinooporności (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INS</b>	insulina
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LDL</b>	lipoproteiny o niskiej gęstości
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MET</b>	metformina
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>Nie-HDL</b>	lipoproteiny z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>ns</b>	Nie oszacowano
<b>OAD</b>	doustny lek przeciwcukrzycowy (oral antidiabetic drug)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLA</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PP</b>	zgodnie z protokołem (per protocol)
<b>PPG</b>	stężenie glukozy poposiłkowej (postprandial glucose)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QUICKI</b>	ang. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)

<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SITA</b>	sitagliptyna
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SUL</b>	po pochodna sulfonylomocznika
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39

4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	46
5.2.1.1.	I linia leczenia .....	46
5.2.1.2.	II linia leczenia .....	47
5.2.1.3.	III linia leczenia .....	47
5.2.1.4.	Insulinoterapia.....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.2.3.1.	I linia leczenia .....	49
5.2.3.2.	II linia leczenia .....	50
5.2.3.3.	III linia leczenia .....	50
5.2.3.4.	Insulinoterapia.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	54
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
5.4.	Komentarz Agencji .....	57
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>60</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	70
6.4.	Komentarz Agencji .....	70
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>76</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>88</b>

# 1. Informacje o wniosku

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

30.12.2022  
PLR.4500.2111.2022.2.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Maysiglu (sitagliptyną), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., kod GTIN: 03838989721473
- Wnioskowane wskazanie:

Do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii:

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

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- 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;
- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ) (tj. tiazolidynodionem), 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.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- 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.

Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania 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.

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

**Podmiot odpowiedzialny:**

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

**Wnioskodawca:**

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

<sup>1</sup> w trakcie oceny wniosku doszło do obniżenia CZN Maysiglu z poziomu [redacted] (pismo Wnioskodawcy z dn. 13.01.2023 r.)



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.11.2022 r., znak PLR.4500.2114.2022.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 03.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., kod GTIN: 03838989721473

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

W dniu 05.01.2023 r., pismem znak OT.070.1.2022.JC.3, Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na liczbę skierowanych do Agencji zleceń. Dnia 13.01.2023 r. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 30.12.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.01.2023 r., znak OT.4230.14.2022.BLu.2. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 10.02.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Sp. z o. o. Warszawa, 2022.
- ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. HealthQuest Sp. z o. o. Warszawa, 2022.
- ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o. o. Warszawa, 2022.
- ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o. o. Warszawa, 2022.
- ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest Sp. z o. o. Warszawa, 2022.
- ██████████ Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest Sp. z o. o. Warszawa, 2023.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w rozdziale 11.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN: 03838989721473
<b>Kod ATC</b>	A10BH01. Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi z wyłączeniem insuliny
<b>Substancja czynna</b>	sitagliptyna
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Sitagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulintropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów.</p> <p>Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.</p> <p>W trwającym dwa dni badaniu z udziałem zdrowych osób sama sitagliptyna zwiększała stężenia aktywnej postaci GLP-1, natomiast sama metformina zwiększała w podobnym stopniu stężenia aktywnej postaci i całkowitego GLP-1. Jednoczesne podawanie sitagliptyny i metforminy wywiera addytywny wpływ na stężenie aktywnej postaci GLP-1. Sitagliptyna powodowała zwiększenie stężenia aktywnej postaci GIP, natomiast metformina nie.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	<p>Do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <p>w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.</li> </ul> <p>w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;</li> <li>o 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;</li> <li>o agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR<math>\gamma</math>) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR<math>\gamma</math> jest wskazane i kiedy stosowanie</li> </ul>

	<p>diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR<math>\gamma</math> w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glukemii.</p> <p>w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glukemii;</li> <li>o agonistą receptora PPAR<math>\gamma</math> i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR<math>\gamma</math> jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glukemii.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania 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.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR<math>\gamma</math>, należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR<math>\gamma</math> i jednocześnie stosować produkt leczniczy Maysiglu.</p> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Maysiglu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4 ChPL).</p> <p>W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Maysiglu, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia.</p>

Źródło: ChPL Maysiglu

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne dawki leku w opakowaniach po 28 tabl.: 25 mg i 50 mg<sup>2</sup>.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	28.05.2020 r. URPLWMIpB
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii: w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.</li> </ul> <p>w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glukemii;</li> <li>o pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glukemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;</li> <li>o agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR<math>\gamma</math>) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR<math>\gamma</math> jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR<math>\gamma</math> w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glukemii.</li> </ul> <p>w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glukemii;</li> <li>o agonistą receptora PPAR<math>\gamma</math> i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR<math>\gamma</math> jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glukemii.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania 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.</p>
<b>Status leku sierociego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Maysiglu

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Maysiglu nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Natomiast w 2014 roku oceniano w Agencji dwa inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną sitagliptyna: Januvia i Ristaben. Zarówno

<sup>2</sup> <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 17.02.2023]

Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją ww. produktów leczniczych. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

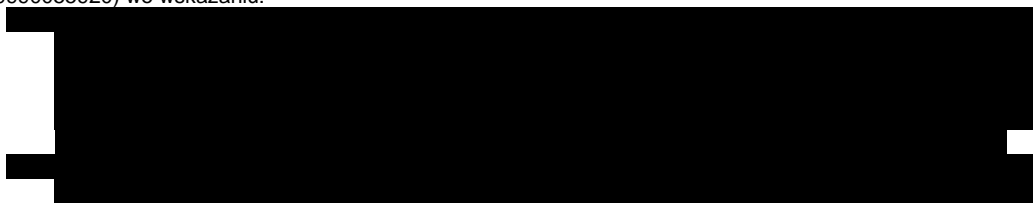


**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktów leczniczych zawierających sitagliptynę**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 261/2014 z dnia 01.09.2014 r.<sup>3</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego <b>Ristaben</b> (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN: 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych</p> <p>2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat) w ramach nowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Lek innego producenta zawierający sitagliptynę był we wnioskowanych wskazaniach pozytywnie oceniony przez Radę Przejrzystości i rekomendowany do refundacji (uchwała z dnia 28 lipca 2014r.).</p> <p>Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością ze względu na wybór technik analitycznych oraz możliwe obniżenia kosztów komparatorów w mechanizmach RSS.</p> <p>Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 210/2014 z dnia 01.09.2014 r. Prezesa AOTM<sup>4</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego <b>Ristaben</b> (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., EAN 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c&gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristaben (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. EAN: 5901549324730, we wskazaniach:</p> <p>1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych</p> <p>2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat) w ramach nowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Sitagliptyna we wnioskowanych wskazaniach była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji przez Prezesa Agencji w lipcu 2014r. Z uwagi na ograniczenia, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością.</p> <p>Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet, przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w porównaniu do szacunków eksperta klinicznego, w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28.07.2014 r. Prezesa AOTM<sup>5</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego <b>Januvia</b> (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <p>1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c&gt;7% (&gt;8% w przypadku chorych w wieku &gt;70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt;20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI&gt;35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka</p>

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/143/SRP/U\\_31\\_529\\_140901\\_stanowisko\\_261\\_Ristaben\\_wn\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/SRP/U_31_529_140901_stanowisko_261_Ristaben_wn_ref.pdf) [dostęp: 02.03.2023]

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/143/REK/RP\\_210\\_2014\\_Ristaben.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/REK/RP_210_2014_Ristaben.pdf) [dostęp: 02.03.2023]

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/125/REK/RP\\_176\\_2014\\_Januvia.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/REK/RP_176_2014_Januvia.pdf) [dostęp: 02.03.2023]

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <p>1) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych;</p> <p>2) leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c &gt; 7% (&gt; 8% w przypadku chorych w wieku &gt; 70 lat z wieloletnią cukrzycą &gt; 20 lat), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za 30% odpłatnością.</p> <p>Prezes Agencji wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i pacjenta będą porównywalne do kosztów leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Januvia (sitagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie w cukrzycy punktów końcowych.</p> <p>W odniesieniu do populacji określonej w pkt 1 stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem metforminy wraz z sitagliptyną wykazało obniżenie poziomu HbA1c, ale bez wpływu na masę ciała pacjentów. Natomiast porównanie terapii dwulekowej z wykorzystaniem pochodnych sulfonilomocznika wskazuje, że więcej pacjentów z grupy pochodnych sulfonilomocznika uzyskuje poziom hemoglobiny glikowanej &lt; 7%.</p> <p>Terapia z wykorzystaniem sitagliptyny powodowała istotnie statystycznie większy spadek masy ciała w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika, a metaanaliza wykazała dobry profil bezpieczeństwa terapii złożonych z wykorzystaniem sitagliptyny w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz hipoglikemii, jednakże wyniki analizowanych badań klinicznych RCT nie odzwierciedlają wpływu sitagliptyny na klinicznie istotne związane z cukrzycą punkty końcowe.</p> <p>W odniesieniu do populacji określonej w pkt. 2 dla terapii trójlekowej z wykorzystaniem sitagliptyny wraz z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu do terapii z wykorzystaniem placebo + metformina + pochodne sulfonilomocznika analizy wykazały większą skuteczność w zakresie pośrednich punktów końcowych: zmiana poziomu HbA1c, zmiana poziomu glukozy. Jednocześnie w badaniach wykazano istotnie statystycznie większy wzrost masy ciała w grupie objętej terapią trójlekową z sitagliptyną. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były obserwowane częściej w grupie pacjentów poddanych terapii trójlekowej z udziałem sitagliptyny w porównaniu z grupą kontrolną. Porównanie pośrednie terapii trójlekowej sitagliptyny z terapią trójlekową z insuliną wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść terapii trójlekowej z udziałem sitagliptyny pod względem częstości występowania hipoglikemii.</p> <p>Przedstawione wyniki analiz ekonomicznej i wpływu na budżet należy traktować z ostrożnością. Przyjęta populacja wejściowa wydaje się być niedoszacowana, w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.</p> <p>W ocenie Prezesa zasadne jest zaproponowanie mechanizmu podziału ryzyka skutkującego zmniejszeniem kosztów terapii.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2014 z dnia 28.07.2014 r.<sup>6</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna) (kod EAN: 5909990055920) we wskazaniu:</p> <p></p> <p>w ramach  grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za  odpłatnością. Rada wskazuje jednocześnie na konieczność redukcji ceny leku do poziomu, przy którym koszty wnioskowanych terapii – dwu- lub trójlekowej – nie będą znacząco rosły, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta w stosunku do leczenia metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Dostępne wyniki badań terapii z wykorzystaniem leku Januvia (sitagliptyna) potwierdzają efektywność kliniczną w odniesieniu do pośrednich, zastępczych punktów końcowych, nie wykazują natomiast przewagi nad terapiami dotychczas stosowanymi w odniesieniu do ważnych klinicznie punktów końcowych (zawał, udar, niedokrwienie kończyny) [...]</p>

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/125/SRP/U\\_27\\_451\\_140728\\_stanowisko\\_225\\_Januvia.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/SRP/U_27_451_140728_stanowisko_225_Januvia.pdf) [dostęp: 02.03.2023]

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca - 258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- kategoria refundacyjna: w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- przynależność do grupy limitowej: istniejąca grupa limitowa 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4
- poziom odpłatności: 30%
- możliwość wprowadzenia RSS: [REDACTED]

Proponowane przez wnioskodawcę warunki objęcia refundacją są w ocenie Agencji prawidłowe.

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Maysiglu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Aktualnie (wg Obwieszczenia z dnia 20.02.2023 r.), produkt leczniczy Maysiglu jest refundowany we wskazaniu „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)”, natomiast wnioskowane wskazanie stanowi jego rozszerzenie.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

### Klasyfikacja

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

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

### Przebieg naturalny i rokowanie

Najistotniejszy wpływ na rokowanie w cukrzycy typu II mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści jak leczenie

<sup>7</sup> w trakcie oceny wniosku doszło do obniżenia CZN Maysiglu z poziomu [REDACTED] (pismo Wnioskodawcy z dn. 13.01.2023 r.)

nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznawanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne, mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniono dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeśli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiąganego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych.

Źródło: Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022

Pozostałe informacje dotyczące problemu zdrowotnego znajdują się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ (dostęp: 06.02.2023 r.)

rok	populacja ogółem		Cukrzyca ogółem		ICD-10 E10 (cukrzyca insulinozależna, cukrzyca typu 1)		ICD-10 E11 (cukrzyca insuliniezależna, cukrzyca typu 2)		N pacjentów z jednoczesną diagnozą cukrzycy typu 1 jaki i typu 2
	N rozpoznań	N pacjentów	N rozpoznań	N pacjentów	N rozpoznań	N pacjentów	N rozpoznań	N pacjentów	
2014	103 549 522	4 246 804	11 251 980	1 897 787	2 244 816	379 660	8 879 516	1 766 504	248 377
2015	100 099 079	4 192 335	10 084 331	1 947 472	1 784 169	369 160	8 171 441	1 810 202	231 890
2016	100 016 755	4 125 279	10 144 722	2 003 617	1 722 786	360 179	8 285 547	1 862 002	218 564
2017	99 316 463	4 052 910	10 250 361	2 046 297	1 683 499	353 936	8 423 387	1 900 636	208 275
2018	99 974 772	3 968 830	10 211 880	2 081 512	1 650 940	345 344	8 408 062	1 930 465	194 297
2019	107 174 481	3 879 930	11 578 777	2 187 982	1 879 980	343 832	9 467 198	2 030 307	186 157
2020	94 758 899	3 753 511	11 129 580	2 142 396	1 824 751	322 945	9 082 052	1 981 724	162 273
2021	102 852 759	3 635 842	11 772 844	2 204 323	1 822 074	319 334	9 711 421	2 039 312	154 323
<b>N unikalnych pacjentów</b>	-	<b>4 581 790</b>	-	<b>3 754 218</b>	-	<b>964 376</b>	-	<b>3 612 142</b>	<b>822 300</b>

Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w okresie 2014 – 2021 rozpoznano 3 612 142 pacjentów. Z czego 822 300 pacjentom postawiono w tym okresie zarówno diagnozę cukrzycy typu 1 jak i 2, wynika to prawdopodobnie ze zmiany diagnozy na skutek przejścia na leczenie insuliną. Liczba pacjentów dotyczy pacjentów, którzy przynajmniej jeden raz otrzymali receptę na dowolny lek stosowany w cukrzycy. Należy zwrócić uwagę, że liczba pacjentów pozyskana z bazy SWIAD NFZ jest wyższa niż liczba pacjentów stanowiąca punkt wyjścia dla obliczeń populacji docelowej przez wnioskodawcę.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne - [www.ptdiab.pl](http://www.ptdiab.pl)
- American Diabetes Association – [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org)
- European Association for the Study of Diabetes – [www.easd.org](http://www.easd.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk>;
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (opracowanie własne oraz na podstawie OT.4230.12.2022)

Rekomendowane interwencje
ADA 2023 (USA)
<p><b>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym/wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, schemat leczenia powinien obejmować środki zmniejszające ryzyko sercowo-nerkowe (w tej grupie nie figurują inhibitory DPP-4) - A</li> <li>• Należy rozważyć metody farmakologiczne, które zapewniają odpowiednią skuteczność w osiągnięciu i utrzymywaniu celów leczenia, takie jak metformina lub inne środki, w tym terapia skojarzona (wg schematu i tabeli poniżej) - A</li> <li>• Metformina powinna być kontynuowana po rozpoczęciu insulinoterapii (o ile nie jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana), w celu zapewnienia stałej korzyści w zakresie kontroli glikemii i zaburzeń metabolicznych - A</li> <li>• U niektórych osób w momencie rozpoczynania leczenia można rozważyć zastosowanie wczesnej terapii skojarzonej, aby wydłużyć czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia - A</li> <li>• Wczesne wprowadzenie insuliny należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1C (&gt;10% [86 mmol/mo ]) lub stężenie glukozy we krwi (<math>\geq 300</math>mg/dL [16,7mmol/L]) są bardzo wysokie - E</li> <li>• Przy wyborze środków farmakologicznych należy kierować się podejściem spersonalizowanym. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje (wg schematu i tabeli poniżej) - E</li> <li>• Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają utrwaloną miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, utrwaloną chorobę nerek lub niewydolność serca, zalecany jest inhibitor SGLT2 i/lub agonista receptora GLP-1 z wykazaną korzyścią dla chorób układu sercowo-naczyniowego (wg schematu i tabeli poniżej) jako część schematu obniżania stężenia glukozy i kompleksowego zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od A1C i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby (schemat poniżej) - A</li> <li>• Gdy to możliwe, zamiast insuliny preferowany jest agonista receptora GLP-1 - A</li> <li>• Jeżeli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 ze względu na większą skuteczność, trwałość efektu leczenia oraz korzyści w zakresie masy ciała i hipoglikemii - A</li> <li>• Nie należy opóźniać zaleceń dotyczących intensyfikacji leczenia u osób, które nie osiągają celów leczenia - A</li> <li>• Schemat leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków powinny być ponownie oceniane w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) i w razie potrzeby korygowane w celu uwzględnienia specyficznych czynników wpływających na wybór leczenia – E</li> </ul> <p>Zalecenia dotyczące intensyfikacji leczenia dla osób nieosiągających celów leczniczych nie powinny być opóźniane.</p> <p>Wybór leku dodanego do terapii początkowej opiera się na klinicznej charakterystyce klinicznej danej osoby i jej preferencjach. Istotne cechy kliniczne obejmują obecność ustalonej choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy (ASCVD) lub wskaźników wysokiego ryzyka ASCVD, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby lub niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, oraz ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych leku, jak również bezpieczeństwo, tolerancję i koszt.</p> <p><b>Inhibitory DPP-4</b>, do których należy sitagliptyna, znajdują się w grupie leków stosowanych u pacjentów, gdzie celem leczenia jest wyrównanie glikemii i obniżenie masy ciała. Skuteczność w kontroli glikemii Inhibitorów DPP-4 określono jako umiarkowana (ang. intermediate) i jednocześnie najniższą spośród wszystkich zalecanych leków. W grupie pacjentów, u których celem leczenia jest obniżenie masy ciała, skuteczność inhibitorów DPP-4 określono jako neutralną, czyli ich stosowanie nie przyczynia się do obniżenia masy ciała.</p> <p>Poniższy schemat i tabela prezentują stosowanie leków w zależności od populacji i osiągniętych celów [Źródło: ADA 2023]</p>



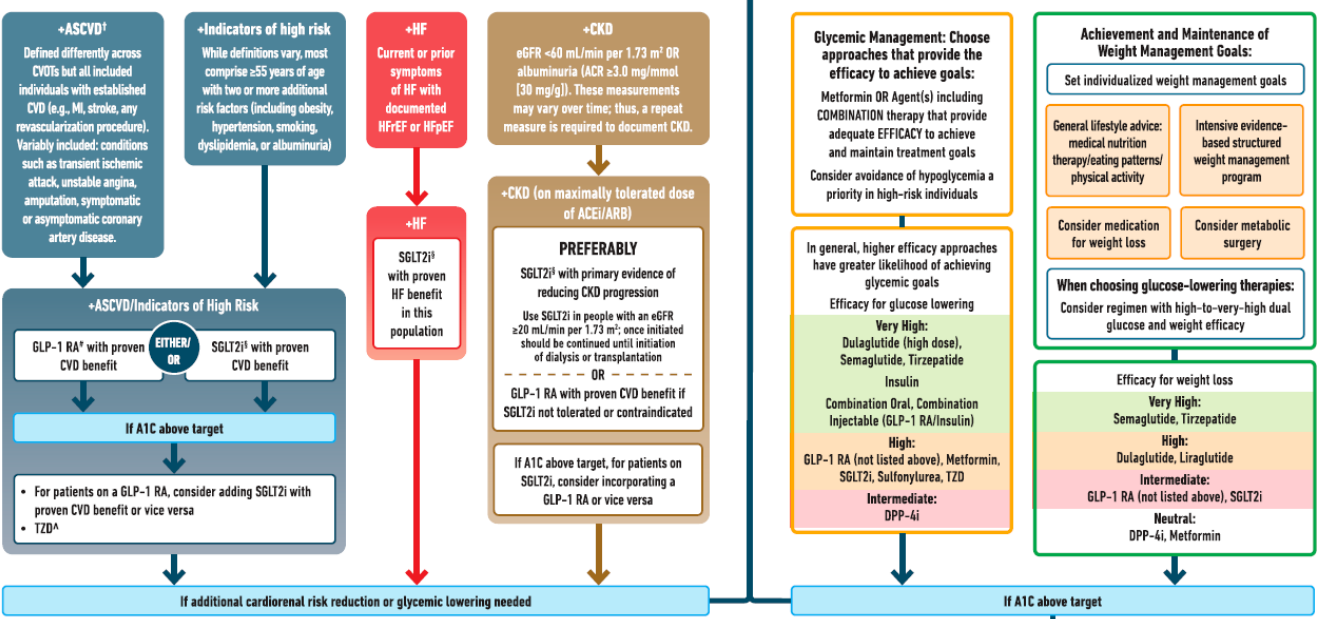
## USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes (in addition to comprehensive CV risk management)\*

Goal: Achievement and Maintenance of Glycemic and Weight Management Goals



\* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ‡ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

**Identify barriers to goals:**  
• Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals  
• Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy  
• Identify and address SDOH that impact achievement of goals

	Efficacy <sup>1</sup>	Hypoglycemia	Weight change <sup>2</sup>	CV effects		Renal effects		Oral/SQ	Cost	Clinical considerations
				Effect on MACE	HF	Progression of DKD	Dosing/use considerations*			
<b>Metformin</b>	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Neutral	• Contraindicated with eGFR <30 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	Oral	Low	• GI side effects common; to mitigate GI side effects, consider slow dose titration, extended release formulations, and administration with food • Potential for vitamin B12 deficiency; monitor at regular intervals
<b>SGLT2 inhibitors</b>	Intermediate to high	No	Loss (intermediate)	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	Benefit: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin	• See labels for renal dose considerations of individual agents • Glucose-lowering effect is lower for SGLT2 inhibitors at lower eGFR	Oral	High	• DKA risk, rare in T2DM; discontinue, evaluate, and treat promptly if suspected; be aware of predisposing risk factors and clinical presentation (including euglycemic DKA); discontinue before scheduled surgery (e.g., 3-4 days), during critical illness, or during prolonged fasting to mitigate potential risk • Increased risk of genital mycotic infections • Necrotizing fasciitis of the perineum (Fournier gangrene), rare reports: institute prompt treatment if suspected • Attention to volume status, blood pressure; adjust other volume-contracting agents as applicable
<b>GLP-1 RAs</b>	High to very high	No	Loss (intermediate to very high)	Benefit: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ) Neutral: exenatide once weekly, lixisenatide	Neutral	Benefit for renal endpoints in CVDs, driven by albuminuria outcomes: dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)	• See labels for renal dose considerations of individual agents • No dose adjustment for dulaglutide, liraglutide, semaglutide • Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions	SQ; oral (semaglutide)	High	• Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) • Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature: provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges • Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected • Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected
<b>GIP and GLP-1 RA</b>	Very high	No	Loss (very high)	Under investigation	Under investigation	Under investigation	• See label for renal dose considerations • No dose adjustment • Monitor renal function when initiating or escalating doses in patients with renal impairment reporting severe adverse GI reactions	SQ	High	• Risk of thyroid C-cell tumors in rodents; human relevance not determined • Counsel patients on potential for GI side effects and their typically temporary nature: provide guidance on dietary modifications to mitigate GI side effects (reduction in meal size, mindful eating practices [e.g., stop eating once full], decreasing intake of high-fat or spicy food); consider slower dose titration for patients experiencing GI challenges • Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected • Evaluate for gallbladder disease if cholelithiasis or cholecystitis is suspected
<b>DPP-4 inhibitors</b>	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Neutral (potential risk, saxagliptin)	Neutral	• Renal dose adjustment required (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment • No dose adjustment required for linagliptin	Oral	High	• Pancreatitis has been reported in clinical trials but causality has not been established. Discontinue if pancreatitis is suspected • Joint pain • Bullous pemphigoid (postmarketing); discontinue if suspected
<b>Thiazolidinediones</b>	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Neutral	• No dose adjustment required • Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	Oral	Low	• Congestive HF (pioglitazone, rosiglitazone) • Fluid retention (edema; heart failure) • Benefit in NASH • Risk of bone fractures • Weight gain; consider lower doses to mitigate weight gain and edema
<b>Sulfonylureas (2nd generation)</b>	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	• Glyburide: generally not recommended in chronic kidney disease • Glipizide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia	Oral	Low	• FDA Special Warning on increased risk of CV mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide); glimepiride shown to be CV safe (see text) • Use with caution in persons at risk for hypoglycemia
<b>Insulin</b>	High to very high	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	• Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response	SQ; inhaled SQ	Low (SQ) High	• Injection site reactions • Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs

Poziom dowodów:

**A:** Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

**B:** Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru
- dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)

**C:** Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:

- dowody z randomizowanych prób klinicznych z  $\geq 1$  poważnym lub  $\geq 3$  mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki
- dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną)
- dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków

Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem

**E:** Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

**PTD 2022 (Polska)****Doustne leki przeciwcukrzycowe i agoniści receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2**

- Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. [A]
- Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich efekt sercowo-naczyniowy, nerkowy, skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. [E]
- Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–6 miesięcy. [A]
- W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takich przypadkach należy obok metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko progresji wymienionych schorzeń – flozyny lub agonistów receptora GLP-1. [A] Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglukemii.
- U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów białek SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. [A]
- U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca, należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A]
- U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]
- Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z cukrzycą typu 2. [B]
- Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki  $\beta$ , powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. [B]

Wskazania do rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:

- nowo rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny): glukemia  $\geq 300$  mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglukemii;
- nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (HbA1c przekraczająca docelowe wartości mimo intensyfikacji terapii behawioralnej).

Wskazania do zmiany sposobu leczenia przeciwhiperglukemicznego:

Zmiana terapii doustnymi lekami przeciwhiperglukemicznymi (stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1) na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glukemii:

- kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglukemii;
- nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglukemii, takich jak: błędy dietetyczne, zbyt mała aktywność fizyczna, nieregularne przyjmowanie doustnych leków przeciwhiperglukemicznych (brak współpracy), infekcje czy nieadekwatna dawka leków doustnych.

Algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2 (wybrane aspekty):

Przeciwhiperglukemiczne leki doustne i iniekcyjne leki inkretynowe można stosować zgodnie z rejestracją u osób leczonych insuliną:

- u wszystkich pacjentów należy dążyć do utrzymania terapii metforminą, o ile jest ona tolerowana i nie ma przeciwwskazań do jej kontynuacji;
- w przypadku współistnienia nadwagi i otyłości należy preferować terapię skojarzoną metforminy z inhibitorem SGLT-2 lub lekiem inkretynowym (**inhibitor DPP-4** lub agonista receptora dla GLP-1).

W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową > 0,3–0,5 j./kg na dzień i braku wyrównania glikemii można rozważyć intensyfikację leczenia poprzez:

- stopniowe dołączenie do insuliny bazowej (podawanej 1 lub 2 razy dziennie) wstrzyknięć insuliny krótko działającej/analogu szybko działającego, początkowo do głównego posiłku lub posiłku, po którym następuje największy wzrost stężenia glukozy, a następnie do kolejnych posiłków („baza-plus”, intensywna insulinoterapia). Zalecane początkowe dawki insuliny doposiłkowych to 4 j. lub 10% dobowej dawki insuliny bazowej;
- wykorzystanie złożonych preparatów insuliny: mieszanek insuliny w tym analogowych;
- dołączenie iniekcji agonisty receptora GLP-1, jeśli nie był dotychczas zastosowany.

W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (**inhibitora DPP-4** lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.

#### Poziom dowodów:

**A:** Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez CEBM Uniwersytetu w Oksfordzie

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej
- dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych

**B:** Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:

- dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru
- dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych

Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)

**C:** Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:

- dowody z randomizowanych prób klinicznych z  $\geq 1$  poważnym lub  $\geq 3$  mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki
- dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków, porównana z historyczną grupą kontrolną)
- dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków

Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem

**E:** Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

#### ADA-EASD 2022 (USA-Europa)

##### Farmakoterapia w cukrzycy typu 2:

- u osób z utrwaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego należy stosować agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, lub inhibitor SGLT2 o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek.
- u osób z CKD i eGFR  $\geq 20$  ml/min na  $1,73\text{m}^2$  i UACR  $>3,0$  mg/mmol ( $>30$  mg/g), należy rozpocząć stosowanie inhibitora SGLT2i o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek. Jeśli takie leczenie nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE i powinno być kontynuowane do czasu, gdy wskazane jest leczenie nerkozastępcze.
- u osób z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2 [...],
- u osób bez utrwalonej choroby układu sercowo-naczyniowego, ale z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (takimi jak wiek  $\geq 55$  lat, otyłość, nadciśnienie, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria), można rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu MACE lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności w celu zapobiegania MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek.
- u osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności powinna być podjęta niezależnie od wcześniejszego stosowania metforminy.
- Inhibitory SGLT2 i agonisty receptora GLP-1 obniżają ryzyko wystąpienia MACE, co prawdopodobnie jest niezależne od wyjściowej wartości HbA1c. U osób z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, decyzja o zastosowaniu agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 o udowodnionej skuteczności powinna być podjęta niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c.
- w przypadku osób starszych wybór leków w celu poprawy funkcjonowania serca i nerek nie powinien się różnić od wyboru leków w innych grupach wiekowych
- u młodszych osób z cukrzycą (<40 lat) należy rozważyć wczesne zastosowanie terapii skojarzonej.

Miejsce inhibitorów DPP-4 w algorytmie leczenia jest podobne jak w wytycznych ADA 2023 (patrz schemat zamieszczony w wytycznych ADA 2023)

*Poziom dowodów, siła rekomendacji:*

*Nie podano (Nad wytycznymi pracował panel ekspertów wyznaczonych przez ADA oraz EASD, którzy przy formułowaniu zaleceń korzystali z metodologii GRADE)*

#### NICE 2015 (aktualizacja 2022) (Wielka Brytania)

##### Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

##### Terapia pierwszej linii

1.7.3. Zaproponuj metforminę o standardowym uwalnianiu jako terapię pierwszej linii u dorosłych z cukrzycą typu 2

1.7.4. Oceń stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, aby ustalić, czy pacjent ma przewlekłą niewydolność serca, stwierdzoną miazdżycę, choroby układu sercowo-naczyniowego lub znajduje się w grupie wysokiego ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych

1.7.5. W oparciu o oszacowane ryzyko ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjenta z cukrzycą typu 2:

- w przypadku przewlekłej niewydolności serca lub miazdżycy, zaproponuj inhibitor SGLT-2 w skojarzeniu z metforminą z uwagi na udowodnioną korzyść dla układu sercowo-naczyniowego,
- w przypadku ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, rozważ inhibitor SGLT-2 w skojarzeniu z metforminą.

1.7.6. Jeżeli wprowadzasz terapię skojarzoną inhibitorem SGLT2 i metforminą jako terapię pierwszej linii, włączaj leki sekwencyjnie, zaczynając od metforminy i sprawdzając tolerancję na lek. Inhibitor SGLT2 włącz wtedy, gdy potwierdzisz, że metformina jest dobrze tolerowana

1.7.9. W pierwszej linii leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana:

- zaproponuj inhibitor SGLT2, jeżeli pacjent ma przewlekłą niewydolność serca lub miazdżycę
- rozważ inhibitor SGLT2, jeżeli pacjent ma wysokie ryzyko rozwinięcia choroby układu sercowo-naczyniowego

1.7.10. W pierwszej linii leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana i nie występują stany opisane w punkcie 1.7.9., rozważ:

- **inhibitor DPP-4** lub
- pioglitazon lub
- pochodną sulfonilomocznika lub
- inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 (...)

##### Opcje leczenia, gdy kolejne interwencje są niezbędne

1.7.17. Wprowadzaj leki w terapii skojarzonej stopniowo, sprawdzając skuteczność i tolerancję każdego leku.

1.7.18 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których monoterapia nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ dodanie:

- **inhibitora DPP-4** lub
- pioglitazonu lub
- pochodnej sulfonilomocznika lub
- inhibitora SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

1.7.19 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ:

- terapię trójlekową, dodając:
- **inhibitor DPP-4** lub
- pioglitazon lub
- pochodną sulfonilomocznika lub
- inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2
- rozpoczęcie terapii opartej na insulinie

1.7.20 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię opartą na insulinie.

1.7.21 Jeżeli terapia trójlekowa metforminą i dwoma innymi lekami jest nieskuteczna, źle tolerowana lub przeciwwskazana, rozważ terapię trójlekową, zmieniając jeden z leków na agonistę receptora GLP-1 u dorosłych, którzy:

- mają BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> [...] i specyficzne psychologiczne lub medyczne problemy z otyłością, lub
- mają BMI  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz:
  - terapia insulina miałaby istotny wpływ na życie zawodowe lub
  - utrata wagi wpłynęłaby w sposób znaczący na choroby współistniejące do otyłości

##### Terapia oparta na insulinie

1.7.25. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię insuliną, dalej stosuj metforminę u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań lub nietolerancji. Zrewiduj dalszą konieczność stosowania innych terapii obniżających stężenie glukozy.

1.7.27 Rozważ zmianę insuliny NPH na insulinę detemir lub insulinę glarginę u dorosłych pacjentów z cukrzycą t. 2:

- którzy nie uzyskują zaplanowanego stężenia HbA1c z powodu znaczącej hipoglikemii, lub
- którzy doświadczają znaczącej hipoglikemii podczas stosowania insuliny NPH niezależnie od uzyskiwanego stężenia HbA1c, lub
- nie są w stanie korzystać z urządzenia do podawania insuliny NPH, ale mogliby bezpiecznie i dokładnie dawkować insulinę, gdyby zapisano im insulinę długodziałającą, lub

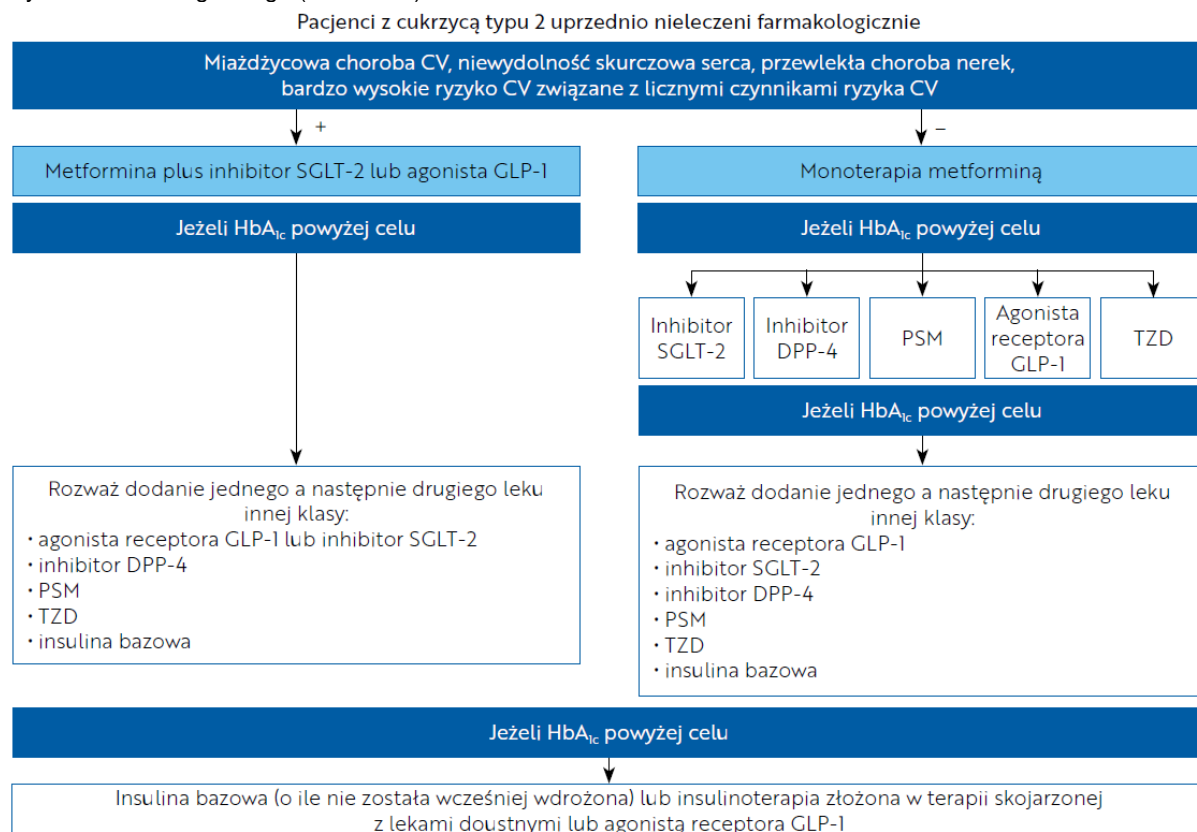
- którzy potrzebują pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego do podawania insuliny i u których zmiana na długodziałający analog insuliny zmniejszyłaby liczbę dziennych iniekcji. (...)

*Poziom dowodów, siła rekomendacji:*

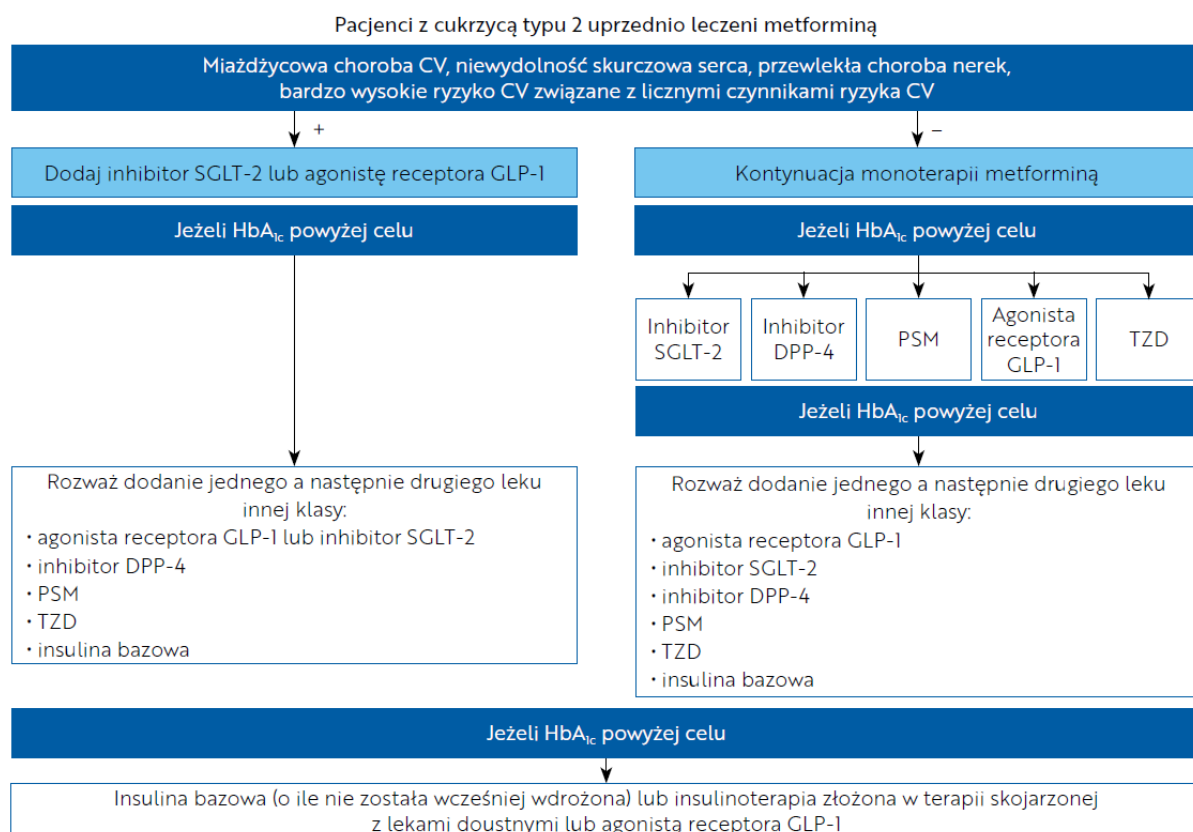
*Nie podano*

CEBM - Centre for Evidence-Based Medicine

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



**Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie**  
CV – układ sercowo-naczyniowy, PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony (agonista PPAR-γ)



**Rysunek 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio leczonych metforminą**

CV – układ sercowo-naczyniowy, PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidinediony (agonista PPAR-γ)

Odnalezione wytyczne wskazują, iż lekiem pierwszej linii stosowanym w cukrzycy jest metformina, chyba że istnieją przeciwwskazania lub terapia metforminą jest źle tolerowana przez pacjenta (PTD 2022, NICE 2015/2022, ADA 2023).

Wytyczne ADA 2023 wymieniają inhibitory DPP-4 - do których należy sitagliptyna - w grupie leków stosowanych u pacjentów, gdzie celem leczenia jest wyrównanie glikemii i obniżenie masy ciała. Skuteczność w kontroli glikemii inhibitorów DPP-4 określono jako umiarkowana (ang. *intermediate*) i jednocześnie najniższą spośród wszystkich zalecanych leków. W grupie pacjentów, u których celem leczenia jest obniżenie masy ciała, skuteczność inhibitorów DPP-4 określono jako neutralną, czyli ich stosowanie nie przyczynia się do obniżenia masy ciała.

Stosowanie inhibitorów DPP-4 jest rekomendowane we wszystkich odnalezionych wytycznych (czy to wprost czy uwzględnia je w algorytmie leczenia). Inhibitory DPP-4 w monoterapii są zalecane głównie w przypadku przeciwwskazań dotyczących stosowania metforminy (PTD 2022, NICE 2015/2022). Większość wytycznych rekomenduje stosowanie inhibitorów DPP-4 w terapii złożonej dwu- lub trójskładnikowej, najczęściej w skojarzeniu z metforminą lub innym lekiem przeciwcukrzycowym w przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do metforminy (PTD 2022, NICE 2015/2022).

Zgodnie z analizą wytycznych, inhibitory DPP-4 znajdują zastosowanie na każdym etapie leczenia cukrzycy typu 2, począwszy od monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), poprzez terapię złożoną dwuskładnikową, aż do terapii trójskładnikowej stosowanej na 3. i 4. etapie leczenia cukrzycy typu 2 (PTD 2022, NICE 2015/2022). Niektóre wytyczne rekomendują także stosowanie inhibitorów DPP-4 w przypadku niektórych subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, tj. u chorych z niewydolnością serca, u osób z nasiloną otyłością lub wysokim ryzykiem, związanym z występowaniem niedocukrzeń (PTD 2022).

W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie inhibitorów kotransportera sodowoglukozowego (SGLT-2, flozyny) lub pochodnych sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek, nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń. Agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca (PTD 2022)

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, należy rozważyć terapię opartą na insulinie (NICE 2015/2022).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (we wskazaniu cukrzyca lub cukrzyca typu 2): metformina, acarbosum, glukagon, gliclazidum, glimepiridum, glipizidum, canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum, insulinum aspartatum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum, dulaglutidum, semaglutidum, insulinum glarginum + lixisenatidum, sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum i vildagliptinum.

Wszystkie nw. produkty lecznicze są refundowane w ramach katalogu A 1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności 30%.*

Szczegółowe wskazania przedstawia tabela poniżej. Pełna lista produktów leczniczych refundowanych w cukrzycy typu 2 stanowi Załącznik nr 1.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Grupa limitowa Zakres wskazań objętych refundacją (tylko związane z cukrzycą)
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	
Metformini hydrochloridum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca oraz pozarejestryjnie:</li> <li>Zespoły insulinoporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy</li> </ul>
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	
Acarbosum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca</li> </ul>
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	
Canagliflozinum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipogl kemizującymi, z HbA1c <math>\geq</math> 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math>60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość</li> </ul>
Dapagliflozinum	
Empagliflozinum	
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	
Dulaglutidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipogl kemizującymi, z HbA1c <math>\geq</math> 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI <math>\geq</math>30 kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek <math>\geq</math> 55 lat dla mężczyzn, <math>\geq</math>60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu</li> </ul>
Semaglutidum	
Insulinum glarginum + lixisenatidum	
85.0, Hormony trzustki - glukagon	
Glucagoni hydrochloridum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca</li> </ul>
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	
Insulinum aspartum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca</li> </ul>
Insulinum glulisinum	
Insulinum humanum	
Insulinum lisprum	
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq</math>8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</li> </ul>

Insulinum detemirum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</li> </ul>
Insulinum glarginum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)</li> </ul>
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	
Gliclazidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca</li> </ul>
Glimepiridum	
Glipizidum	
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	
Sitagliptinum	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 <math>&gt; 7\%</math> (przez co najmniej 3 miesiące)</li> </ul>
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	
Vildagliptinum	

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2021 roku największy udział w refundacji (rozumianej ilościowo na podstawie liczby pacjentów) miała metformina - 82%. Drugą technologią pod względem rozpowszechnienia jest grupa insulin, których udział oszacowano na 22%. Insuliny traktowano zbiorczo, do wspólnej grupy włączono insuliny długodziałające, krótkodziałające i inne. Pochodne sulfonilomocznika - gliklazyd i glimepiryd łącznie osiągnęły 26% udziałów. Nowe technologie (gliflozyny: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, agoniści GLP-1: semaglutyd, dulaglutyd) łącznie uzyskały 4% populacji.



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Populacja	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chorzy wcześniej nieleczeni	<b>pochodna sulfonylomocznika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wytoczne praktyki klinicznej</li> <li>wskazania refundacyjne leków finansowanych obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2</li> </ul>	Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> <li>akarbozą</li> </ul>
chorzy leczeni wcześniej pochodną SUL	<b>insulina bazowa</b>		Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> <li>akarbozą</li> </ul>
chorzy leczeni wcześniej MET i pochodną SUL	<b>insulina bazowa</b>		Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> <li>akarbozą,</li> <li>SGLT2+MET+SUL,</li> <li>GLP-1+MET+SUL</li> </ul>
chorzy leczeni wcześniej insuliną	<b>intensyfikacja leczenia insuliną</b>		Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> <li>akarbozą,</li> <li>SGLT2+INS±MET,</li> <li>GLP-1+INS±MET</li> </ul>
GLP-1 – dulaglutyd, semaglutyd, INS – insulina, MET – metformina, SGLT2 – flozyny (canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin), SUL – sulfonylomocznik			

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<p>dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u których gl kemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;</li> <li>u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonylomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli gl kemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;</li> <li>u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonylomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli gl kemii;</li> <li>u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli gl kemii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków;</li> <li>badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</li> <li>badania dotyczące populacji w wieku &lt;18 roku życia;</li> <li>badania przeprowadzone w azjatyckiej populacji chorych;</li> <li>badania przeprowadzone w populacji chorych w trakcie ramadanu;</li> <li>badania dotyczące specyficznemu zawężonej populacji chorych (np. pacjenci w podeszłym wieku, kobiety);</li> <li>pacjenci z chorobami współistniejącymi (np. niewydolność nerek, choroby serca, nadciśnienie, przeszczep);</li> <li>badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych;</li> <li>badania dotyczące specyficznemu zawężonej wiekowo populacji chorych;</li> </ul>	–
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapia: sitagliptyna,</li> <li>terapia dwulekowa: sitagliptyna + pochodna sulfonylomocznika,</li> <li>terapia trójlekowa: sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika,</li> <li>insulinoterapia: sitagliptyna + insulina ± metformina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczebność populacji &lt;50 chorych w przypadku badań RCT i &lt;1 500 chorych w przypadku badań efektywności praktycznej.</li> </ul>	–
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapia: pochodna sulfonylomocznika,</li> <li>terapia dwulekowa: insulina bazowa + pochodna sulfonylomocznika,</li> <li>terapia trójlekowa: insulina bazowa + pochodna sulfonylomocznika + metformina,</li> <li>insulinoterapia: intensyfikacja leczenia insuliną ± metformina.</li> </ul>		Nie uwzględniono takich komparatorów jak: akarboza, leki z grup: SGLT2 oraz GLP-1 (szczegóły w rozdz. 3.6. niniejszej AWA)
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kontrola gl kemii <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c;</li> </ul> </li> </ul>		–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ odsetek chorych z HbA1c &lt;7%;</li> <li>○ zmiana FPG;</li> <li>• zmiana masy ciała;</li> <li>• gospodarka lipidowa;</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>• zgony;</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• hipoglikemia;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• nowotwory.</li> </ul>		
Typ badań	Do analizy <b>efektywności klinicznej</b> włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• retrospektywne lub prospektywne;</li> <li>• randomizowane;</li> <li>• z grupą kontrolną.</li> </ul> W celu oceny <b>efektywności praktycznej</b> poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sitagliptyny w analizowanych populacjach chorych w leczeniu cukrzycy typu 2.           Do przeglądu <b>badania wtórnych</b> włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (spośród MEDLINE, EMBASE, Cochrane), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo sitagliptyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w analizowanych populacjach chorych w leczeniu cukrzycy typu 2.		Nie podano uzasadnienia dla przyjęcia kryterium wykluczenia dla liczebności populacji w badaniach na określonym poziomie (w szczególności dla badań efektywności praktycznej)
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.		–

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Cochrane Library, Embase (Elsevier), Centre for Reviews and Dissemination oraz w innych bazach i rejestrach. Jako datę wyszukiwania podano 5 września 2022 r.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

W Agencji przeprowadzono wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, Embase z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.01.2023.

W wyniku wyszukiwania własnego, Agencja odnalazła artykuły opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy, ale przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, które wskazano wnioskodawcy w piśmie ws. wymagań minimalnych:

- Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes – Glycemic Outcomes. *N Engl J Med Sep 2022; 387(12): 1063-74. DOI: 10.1056/NEJMoa2200433.*
- Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes – Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med Sep 2022; 387(12): 1075-88. DOI: 10.1056/NEJMoa2200436.*

Wnioskodawca nie włączył publikacji do przeglądu systematycznego wskazując stosowne uzasadnienie decyzji.

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

Do przeglądu systematycznego AKL wnioskodawcy włączono:

- Badania pierwotne efektywności klinicznej:
  - 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące SITA vs SUL – Tamez-Pérez 2015;
  - 3 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie SITA+SUL+MET vs INS+SUL+MET metodą Buchera za pomocą wspólnego komparatora – Hermansen 2007 i Moses 2016 (SITA+SUL±MET vs PLA+SUL±MET) i badanie LEAD-5 (INS GLA+MET+SUL vs PLA+MET+SUL);
  - 2 badania RCT porównujące SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET – Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sitagliptynę z intensyfikacją insulinoterapii).
- Badanie pierwotne efektywności praktycznej: Mamza 2015.
- Badania wtórne: Dicembrini 2020, Jia 2019, Wang 2019, Yang 2020, Yang 2021.

Nie odnaleziono badań porównujących stosowanie sitagliptyny z insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności terapii pochodną sulfonylomocznika (u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania metforminy) – SITA+SUL vs INS+SUL.

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

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>SITA vs SUL</b>			
<b>Tamez-Pérez 2015</b>  Źródło finansowania: bd	wieloośrodkowe, otwarte randomizowane, kontrolowane <b>Liczba ośrodków:</b> bd <b>Zaślepienie:</b> brak <b>Interwencja:</b> SITA vs. SUL (glimepiryd - GLIM) <b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg. <b>Hipoteza:</b> superiority <b>Dawkowanie:</b> SITA 100 mg/d, SUL (GLIM) ≥4 mg/d (dawka startowa 2 mg/d)	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni i kobiety w wieku 18-70 lat,</li> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• chorzy, którzy nie byli uprzednio leczeni lekami przeciwcukrzycowymi;</li> <li>• poziom HbA1c w zakresie 8,5-11%;</li> <li>• pisemna zgoda udziału w badaniu</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby w trakcie terapii obniżającej poziom lipidów, terapii lekami na nadciśnienie tętnicze, zastępczej terapii hormonalnej i/lub stojące hormonalne środki antykoncepcyjne, jeśli przyjmowana dawka leków była stabilna w czasie trwania badania;</li> <li>• cukrzyca innego typu niż typ 2;</li> <li>• chorzy leczeni doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną;</li> <li>• kwasica ketonowa w wywiadzie;</li> <li>• zaburzenia czynności nerek (kreatynina w surowicy 1,5 mg/dl)</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HbA1c do 12/24 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom glukozy we krwi, poziom glukozy w osoczu na czczo, średni posiłkowy poziom glukozy we krwi;</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c &lt;7%;</li> <li>• zmiana masy ciała;</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		dla mężczyzn i 1,4 mg/dl dla kobiet); dysfunkcja wątroby; ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 3 miesięcy; nowotwory; <b>Liczba pacjentów:</b> SITA N= 200 SUL N=200	
<b>SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL (porównanie pośrednie)</b>			
<b>Hermansen 2007</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co., Inc.	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne <b>Liczba ośrodków:</b> bd <b>Zaślepienie:</b> podwójne <b>Interwencja:</b> SITA+SUL± MET vs. PLA+SUL± MET <b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg. <b>Hipoteza:</b> bd <b>Dawkowanie:</b> SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, SUL (GLIM) ≥4 mg/d	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat,</li> <li>cukrzyca typu 2,</li> <li>poprzednia terapia, składająca się wyłącznie z glimepirydu lub jego skojarzenia z metforminą bądź stosowanie innego OAD w monoterapii, terapii dwu-/trójlekowej lub niestosowanie żadnych leków przeciwcukrzycowych przez 8 tygodni przed włączeniem do badania*</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1 w wywiadzie,</li> <li>leczenie insuliną przez 8 tygodni przed włączeniem do badania,</li> <li>zaburzenia funkcji nerek,</li> <li>nadwrażliwość, nietolerancja bądź inne przeciwwskazania do stosowania GLIM, sulfonylomocznika, MET lub pioglitazonu</li> </ul> <b>Liczba pacjentów:</b> SITA N=222 PLA N=219	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana stężenia glukozy 2h po posiłku,</li> <li>zmiana stężenia lipidów osocza w stosunku do wartości początkowych,</li> <li>zmiana wskaźników HOMA-β, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> <li>zmiana HbA1c w subpopulacjach w zależności od wyjściowego HbA1c, wieku, płci i BMI;</li> </ul>
<b>Moses 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co., Inc.	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne <b>Liczba ośrodków:</b> 48 (w 9 krajach) <b>Zaślepienie:</b> podwójne <b>Interwencja:</b> SITA+SUL± MET vs. PLA+SUL± MET <b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg. <b>Hipoteza:</b> superiority <b>Dawkowanie:</b> SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, SUL (GLIM) ≥2 mg/d SUL (GLIK, gliklazyd) ≥50% max dawki zarejestrowanej	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat,</li> <li>cukrzyca typu 2 i brak odpowiedniej kontroli glikemii (HbA1c ≥7,5% i ≤10%),</li> <li>aktualna terapia obejmująca podawanie stałej dawki glimepirydu (≥2 mg/d) lub gliklazynu (≥50% maksymalnej zarejestrowanej dawki dla danego preparatu) i metforminy (≥1500 mg/d) przez 10 tygodni lub dłużej przed badaniem przesiewowym</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1,</li> <li>kwasicca ketonowa w wywiadzie,</li> <li>wcześniejsza terapia, opierająca się na inhibitorze DPP-4 lub agoniście receptora GLP-1 bądź konieczność leczenia insuliną przez 12 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody,</li> <li>znaczące zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, zaburzenia funkcji nerek (szacowany klirens kreatyniny &lt;60 ml/min), podwyższone stężenie (2-krotnie górna granica normy) aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginianowej (AST) lub glukoza na czczo &lt;7,2 mmol/l lub 14,4 mmol/l przy randomizacji</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia glukozy 2h po posiłku,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>LEAD-5</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p>wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 107 (w 17 krajach)</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak</p> <p><b>Interwencja:</b> INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 26 tyg.</p> <p><b>Hipoteza:</b> superiority (względem placebo), non-inferiority (względem GLA)</p> <p><b>Dawkowanie:</b> SUL: GLIK do 4 mg/d, GLIM – bd, MET 2000 mg/d, INS (GLA) śr. 24 j.</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> SITA, N=213; PLA, N=214</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat</li> <li>cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące</li> <li>BMI ≤ 45 kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA1c: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (&gt;1 OAD)</li> <li>stosowanie MET 2g/d + GLIM 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>insulino terapia przez okres 3 mies. przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą);</li> <li>stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi;</li> <li>niewydolność wątroby lub nerek; choroba nowotworowa; klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki; nadciśnienie tętnicze (≥ 180/100 mmHg);</li> <li>nawracające HE w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii;</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> GLA, N=234 PLA, N=115</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do 26 tyg.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała;</li> <li>zmiana obwodu talii;</li> <li>zmiana FPG;</li> <li>zmiana PPG;</li> <li>zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu);</li> <li>zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi;</li> <li>częstość rytmu serca;</li> <li>AEs, w tym epizody hipoglikemii (HE).</li> </ul>
<b>SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET</b>			
<p><b>Mathieu 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck &amp; Co., Inc.</p>	<p>wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> bd</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Interwencja:</b> SITA +INS ±MET vs. PLA +INS ±MET</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg.</p> <p><b>Hipoteza:</b> brak danych</p> <p><b>Dawkowanie:</b> SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, INS (GLA) dostosowywana względem poziomu glukozy we krwi</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek: 18-80 lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku ≥40 lat rozpoczęcie terapii INS co najmniej 3 lata po diagnozie;</li> <li>u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku &lt;40 lat lub w wieku ≥40 lat, którzy rozpoczęli terapię INS w ciągu 3 lat od momentu diagnozy kwalifikacja również w przypadku poziomu peptydu C na czczo równego 0,7 ng/ml;</li> <li>pacjenci na stałej dawce INS GLA podawanej wieczorem<sup>v</sup> insuliny (mieszanka insulinowa lub insulina bazowa inna niż GLA podawana wieczorem)<sup>^^</sup> w połączeniu lub bez MET (≥1500 mg/d) przez ≥10 tyg.;</li> <li>nieodpowiednia kontrola glikemii zdefiniowana jako HbA1c w zakresie 7,5-11% [58,5-96,7 mmol/l];</li> <li>pacjenci na stałej dawce INS (mieszanki INS lub bazowa) w połączeniu z SUL i poziomem HbA1c w zakresie 7,5-10% [58,5-85,8 mmol/l]<sup>^^^</sup>;</li> <li>FPG w zakresie 7,2-15,0 mmol/l [130-270 mg/dl]</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1;</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana dawki insuliny (IU/d) w trakcie leczenia;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja sitagliptyny w trakcie intensywnego miareczkowania insuliny bazowej</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c w trakcie leczenia,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągają docelowy poziom FPG 4,0-5,6 mmol/l [72-100 mg/dl],</li> <li>czas do osiągnięcia docelowego poziomu FPG.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwasica ketonowa w przeszłości; aktywne choroby wątroby; znaczące i aktywne choroby układu krążenia; nowotwory złośliwe; zaburzenia hematologiczne; nadczynność tarczycy;</li> <li>• stosowanie inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1 lub tiazolidynodionu w ciągu 12 tygodniu przed randomizacją;</li> <li>• stosowanie codziennie przed posiłkiem, krótko-działającej lub szybko-działającej insuliny w monoterapii lub w schemacie basal/bolus;</li> <li>• pacjenci z historią dwóch lub więcej epizodów hipoglikemii skutkujących drgawkami, śpiączką, utratą przytomności lub nawracające (3 razy w tygodniu) epizody hipoglikemii w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> SITA, N=329 PLA, N=329</p>	
<p><b>Vilsvøll 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> Merck &amp; Co., Inc.</p>	<p>wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne <b>Liczba ośrodków:</b> w 24 krajach <b>Zasłepienie:</b> podwójne <b>Interwencja:</b> SITA +INS ±MET vs. PLA +INS ±MET <b>Okres obserwacji:</b> 24 tyg. <b>Hipoteza:</b> brak danych <b>Dawkowanie:</b> SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, INS ≥ 15IU/d (brak informacji o rodzaju INS)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥ 21 lat,</li> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• BMI w zakresie 20-43 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• chorzy przyjmujący INS (≥15 IU/d; długodziałające analogi insuliny, analogi o pośrednim czasie działania lub mieszanki insulinowe) w monoterapii lub w połączeniu z MET (≥1 500 mg/d);</li> <li>• nieodpowiednia kontrola glikemii zdefiniowana jako HbA1c w zakresie 7,5-11%;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1;</li> <li>• FPG &lt;130 mg/dl;</li> <li>• niestabilna choroba serca;</li> <li>• znaczne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;50 ml/min);</li> <li>• podwyższony poziom (powyżej dwukrotnej górnej granicy normy) ALT lub AST;</li> <li>• podwyższony poziom trójglicerydów (&gt;600 mg/dl);</li> <li>• stosowanie doustnych leków antyhiperglikemicznych (z wyjątkiem metforminy) lub eksenatydu w ciągu 8-12 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> SITA, N=322 PLA, N=319</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HbA1c. w trakcie leczenia.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• zmiana PPG,</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c &lt;7% lub 6,5%,</li> <li>• zmiana funkcji komórek β,</li> <li>• zmiana poziomu lipidów (cholesterol całkowity, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C, TG),</li> <li>• zmiana masy ciała,</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<p>Skróty: BMI – wskaźnik masy ciała, FPG – (ang. fasting plasma glucose) stężenie glukozy na czczo, GLA – insulina glargine, GLIM – glimepiryd, GLIK – glikazydy, HbA1c – hemoglobina glikowana; HE – epizody hipoglikemii, INS – insulina ^ kwalifikacja do 2-tyg. okresu próbnego; ^^ kwalifikacja do 2-tyg. okresu próbnego po 2-tyg. okresie zmiany i stabilizacji dawki insuliny (do insuliny glargine podanej wieczorem); ^^ kwalifikacja do kwalifikacja do 2-tyg. okresu próbnego po 2-tyg. okresie wymywania SUL oraz zmiany i stabilizacji dawki insuliny (jeśli konieczne); * u chorych, którzy w momencie włączenia do badania nie przyjmowali OAD, przyjmowali inne OAD w monoterapii, terapii dwu- lub trójlekowej, zrezygnowano z wcześniejszego schematu leczenia i rozpoczęto leczenie GLIM w monoterapii lub w skojarzeniu z MET</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 4.1 (opracowania

wtórne) i 4.2 (badania pierwotne) AKL wnioskodawcy. Charakterystyka badania efektywności praktycznej Mamza 2015 znajduje się w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy oraz w rozdz. 2.4 AX wnioskodawcy.

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

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań pierwotnych w skali Jadad. Zgodnie ze skalą (maksymalny wynik – 5 pkt):

- badanie Tamez-Pérez 2015 oraz LEAD-5 (w stosunku do aktywnego komparatora) otrzymały 3 punkty (brak zaślepienia),
- badania Moses 2016 i Mathieu 2015 otrzymały 4 punkty (brak opisu metod randomizacji),
- badania Hermansen 2007, LEAD-5 (w stosunku do placebo) i Vilsbøll 2010 otrzymały 5 punktów.

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

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności włączonych badań pierwotnych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Szczegółową ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
Tamez-Pérez 2015	Niskie	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
Hermansen 2007	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Moses 2016	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
LEAD 5	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie
Mathieu 2015	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Vilsbøll 2010	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Zdaniem wnioskodawcy, we wszystkich badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie bądź nieznane.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

W badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego w celu oceny stosowania sitagliptyny w porównaniu z insuliną bazową w populacji chorych leczonych uprzednio metforminą i pochodną sulfonylomocznika, stosowano różne substancje czynne, tj. glimepiryd w badaniach Hermansen 2007 i LEAD-5 oraz gliklazyd lub glimepiryd w badaniu Moses 2016. Uznano jednak, że różnice pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem gliklazydu i glimepirydu są pomijalnie małe ze względu na to, że obie substancje czynne należą do tej samej klasy leku. Do badania Hermansen 2007 włączono chorych leczonych uprzednio glimepirydem w monoterapii lub w połączeniu z metforminą, a więc populacja badania Hermansen 2007 jest szersza niż analizowana populacja chorych. W związku z tym, w analizie uwzględniono jedynie chorych leczonych terapią podwójną (ok. 52% chorych populacji badanej).

W badaniu Hermansen 2007 (w analizowanej subpopulacji chorych) większość stanowili chorzy rasy kaukaskiej (68%), a chorzy rasy azjatyckiej stanowili ok. 13%. W badaniu Moses 2016 chorzy rasy azjatyckiej stanowili 56%, natomiast rasy białej – 44%. W badaniu LEAD-5 nie przedstawiono danych dotyczących pochodzenia pacjentów.

Badania uwzględnione w metaanalizie różniły się głównie rodzajem insuliny stosowanej w trakcie leczenia. W badaniu Mathieu 2015 po standaryzacji i zmianie dawkowania po badaniach przesiewowych i okresach próbnych chorzy stosowali insulinę glargine raz dziennie wieczorem w dawkach dostosowanych na podstawie wcześniej określonego schematu w zależności od poziomu glukozy na czczo. W trakcie trwania leczenia dobową dawkę insuliny została zwiększona, co świadczy o modyfikacji. Z kolei w badaniu Vilsbøll 2010 chorzy kontynuowali wcześniej stosowane leczenie i przyjmowali długodziałające analogi insuliny lub analogi insuliny o pośrednim działaniu (74%) oraz mieszanek insuliny (26%). Dawka stosowanej insuliny miała pozostać stabilna przez cały okres leczenia z wyjątkiem konieczności zmniejszenia dawki ze względu na hipoglikemię lub w celu zapobiegania hipoglikemii. Dodatkowo w badaniu Mathieu 2015, więcej chorych (86%) stosowało



jednoczenie metforminę, podczas gdy w badaniu Vilsbøll 2010 ograniczono odsetek randomizowanych pacjentów będących na insulynie i metforminie do 75%.

Autorzy badania Mathieu 2015 jako jedno z ograniczeń wskazują, że badanie mogło nie być wystarczająco długie do zaobserwowania pełnego działania miareczkowania insuliny, ze względu na brak stabilizacji dawki insuliny w 24 tygodniu.

Wskazane różnice w stosowanych insulinach i charakterystyce pacjentów włączonych w badaniach uwzględnionych dla populacji chorych leczonych wcześniej insuliną w połączeniu z metforminą lub bez mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku niektórych punktów końcowych heterogeniczności. W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W przypadku, gdy  $I^2 > 75\%$  wyniki analizowano osobno.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:**

Pacjenci w badaniu LEAD-5 oraz Hermansen 2007 w porównaniu do badania Moses 2016 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby również o ponad 2 lata oraz średnio ok. 8 kg większej masie ciała. Dodatkowo, co także odnotował wnioskodawca, ponad połowę pacjentów z badania Moses 2016 stanowiły osoby rasy azjatyckiej.

Publikacja Tamez-Pérez 2015 nie spełnia kryteriów schematu PICO wnioskodawcy – publikacja dostępna wyłącznie w języku hiszpańskim (włączano polski i angielski – AKL wnioskodawcy, str. 23). Ze względu na brak innych dowodów, celem weryfikacji, przeprowadzono tłumaczenie maszynowe z języka hiszpańskiego na angielski (<https://translate.google.pl/?sl=es&tl=en&op=docs>). Przeprowadzone tłumaczenie może wiązać się z błędami we właściwej interpretacji zaprezentowanych wyników, co stanowi dodatkowe ograniczenie związane z uwzględnieniem tej publikacji.

#### **Ocena jakości badań wtórnych**

Do analizy wnioskodawcy ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i ich powtarzalność, włączono jedynie opracowania opublikowane po 2018 roku. Wnioskodawca ocenił jakość badań wtórnych włączonych do analizy za pomocą skali AMSTAR2. Wszystkie badania wtórne oceniono jako badania o niskiej jakości, głównie z powodu nieprzedstawienia listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach np. brakiem opisu źródeł finansowania czy nieuwzględnieniem ryzyka błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

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

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Nie zidentyfikowano opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny i insuliny bazowej w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieosiągających kontroli glikemii podczas stosowania pochodnej sulfonylomocznika lub metforminy w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika.

**Komentarz Agencji:** W celu porównania SITA vs INS (+SUL+MET) wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 3 badania RCT – Hermansen 2007 i Moses 2016 (SITA vs. PLA [+SUL±MET]) i LEAD-5 (INS vs. PLA [+SUL+MET]). Uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością, co wynika z ograniczeń wynikających z metodologii porównań pośrednich oraz różnic w charakterystyce pacjentów z badania Moses 2016 względem pacjentów z badań Hermansen 2007 i LEAD-5.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań Hermansen 2007 i Moses 2016 w przypadku metaanalizy wyników zastosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących sitagliptynę z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną w połączeniu lub bez metforminy. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z placebo w analizowanej populacji chorych przedstawiono na podstawie badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, tj. badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:**

Nie przeprowadzono wyszukiwania badań dla insuliny bazowej umożliwiających porównanie sitagliptyny z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonylomocznika, u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy (SITA+SUL vs INS+SUL). Wnioskodawca jako przyczynę

wskazał, że „Subpopulacja chorych z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy i leczonych uprzednio pochodną sulfonylomocznika stanowi niewielką część wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (...)”.

W porównaniu pośrednim badań Hermansen 2007 i LEAD-5 dla punktu końcowego „odsetek pacjentów, którzy uzyskali HbA1c<7,0%” błędnie podano uzyskaną wartość OR oraz RD. Przedstawiona wartość OR (ang. odds ratio) to w rzeczywistości oszacowane RR (ang. risk ratio). Błąd ten nie wpływał na wnioskowanie w zakresie wspomnianego punktu końcowego.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### ➤ SITA vs SUL (monoterapia)

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa sitagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w monoterapii w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Tamez-Pérez 2015), gdzie okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Średnia wieku chorych włączonych do badania wyniosła 48,6 lat w grupie sitagliptyny i 49,5 w ramieniu komparatora. Nie przedstawiono danych dotyczących rasy, pochodzenia i czasu trwania cukrzycy typu 2.

W badaniu Tamez-Pérez 2015 po 24 tygodniach leczenia wykazano brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy stosowaniem sitagliptyny oraz pochodnej sulfonylomocznika w zakresie zmiany HbA1c (MD=0,37% [95%CI: -0,11; 0,85]). Różnica redukcji HbA1c pomiędzy ramionami jest niższa niż przyjęta w badaniu różnica (0,39) zdefiniowana celem potwierdzenia hipotezy wyższości jednej terapii nad drugą (tj. SUL nad sitagliptyną). Również odsetki chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% po 24 tyg. leczenia nie różniły się istotnie między grupami (OR=0,77 [0,49; 1,21]). W zakresie zmiany masy ciała po 12 tyg. leczenia nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowanymi terapiami (MD=-0,676, p=ns).

Tabela 12. Analiza skuteczności SITA vs SUL: kontrola glikemii i zmiana masy ciała (Tamez-Pérez 2015)

Punkt końcowy	L. pacj. SITA / SUL	SITA średnia (SD)	SUL średnia (SD)	MD (95% CI)
Zmiana HbA1c od wartości wyjściowych, 24 tyg. [%]	153/153	-2,06 (2,04)	-1,69 (2,2)	0,37 (-0,85; 0,11)
Zmiana masy ciała, 12 tyg. [kg]	153/153	-0,892*	-0,216*	-0,676, p=0,695*

\*na podstawie publikacji Tamez-Pérez 2015

Tabela 13. SITA vs SUL: Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% po 24 tyg. leczenia (Tamez-Pérez 2015)

Punkt końcowy	SITA n / N	SUL n / N	OR (95% CI)	RD (95% CI)
HbA1c <7%	65 / 153	75 / 153	0,77 (0,49; 1,21)	-0,07 (-0,18; 0,05)

##### ➤ SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących sitagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W celu porównania analizowanych terapii wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 3 badania RCT - Hermansen 2007 i Moses 2016 (SITA+SUL± MET vs. PLA+SUL±MET) i LEAD-5 (INS+SUL+MET vs. PLA+SUL+MET). Populacja w badaniu Hermansen 2007 jest szersza niż analizowana populacja, w związku z czym w analizie uwzględniono wyniki dla subpopulacji chorych stosujących metforminę i pochodną sulfonylomocznika jako terapię dodaną.

Do badania Hermansen 2007 włączono 222 pacjentów w grupie badanej oraz 219 w grupie kontrolnej (w tym subpopulacja leczona SUL+MET to kolejno 116 vs. 113 – populacje ITT). Do badania Moses 2016 włączono 213 pacjentów w grupie SITA i 214 w grupie PLA. Do badania LEAD-5 włączono 232 pacjentów w grupie badanej oraz 114 w grupie kontrolnej. Okres obserwacji w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 wyniósł 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 – 26 tygodni.

Średnia wieku pacjentów z włączonych badań wyniosła od 54,4 do 57,5 lat. Odsetek mężczyzn stanowił 45,2-60%. W badaniu Hermansen 2007 większość chorych należała do rasy białej (64,7% oraz 71,7%), w badaniu Moses 2016 do rasy azjatyckiej (53,3% oraz 58,5%). W badaniu LEAD-5 nie przedstawiono informacji na temat pochodzenia chorych. Czas trwania cukrzycy typu 2 w badaniu Hermansen 2007 wyniósł odpowiednio dla grup

sitagliptyny i placebo średnio 9,3 i 10,6 roku, w badaniu Moses 2016 wynosił 7,5 oraz 8,0 roku. Badanie LEAD-5 dotyczyło osób, u których cukrzyca występowała średnio 9,7 i 9,4 lat (odpowiednio dla grupy insuliny glargine oraz placebo).

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

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami SITA+SUL±MET oraz INS+SUL±MET w redukcji HbA1c (MD=0,07% [95%CI: -0,21; 0,35]);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych leczonych insuliną glargine uzyskał HbA1c<7,0% w porównaniu z chorymi leczonymi sitagliptyną (OR= 9,24 [95%CI: 1,38; 61,66]);
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG po stosowaniu sitagliptyny niż insuliny glargine (MD=22,53 mg/dl [95%CI: 8,51; 36,55]);
- brak istotnej statystycznie różnicy w zmianie masy ciała pomiędzy grupami (MD=0,77 kg [95%CI: -0,85; 2,39]).

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

**Tabela 14. Skuteczność kliniczna SITA+SUL±MET vs. INS+SUL±MET, na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Hermansen 2007 i Moses 2016, LEAD-5)**

Punkt końcowy	SITA vs PLA MD/OR (95% CI) RD (95% CI)	INS vs PLA MD/OR (95% CI) RD (95% CI)	Porównanie pośrednie: SITA vs INS MD/OR (95% CI) RD (95% CI)
HbA1c, średnia zmiana od wartości początkowych [%]	MD=-0,78 (-0,98; -0,57)*	MD=-0,85 (-1,04; -0,66)	MD=0,07 (-0,21; 0,35)
HbA1c<7%	OR=30,38 (4,04; 228,41) RD=0,22 (0,14; 0,30)	OR=4,49 (2,55; 7,90) RD=0,30 (0,21; 0,39)	<b>OR=9,24 (1,38; 61,66) **</b> <b>RD=0,25 (0,17; 0,34) **</b>
Zmiana FPG od wartości wyjściowych [mg/dl]	MD= -19,17 (-27,18; -11,16)	MD= -41,70 (-53,21; -30,19)	<b>MD=22,53 (8,51; 36,55)</b>
Masa ciała [kg]	MD=0,41 (-0,86; 1,68)*	MD= 1,18 (0,18; 2,18)	MD=0,77 (-0,85; 2,39)

\* random effect model;  
\*\* obliczenia Agencji. W AKL błędnie podano uzyskaną wartość OR oraz RD. Przedstawiona wartość OR (6,77 (95% CI:0,83; 54,99) to w rzeczywistości oszacowane RR (ang. risk ratio). Oszacowane przez wnioskodawcę RD to -0,08 (95% CI -0,2; 0,04). Błąd ten nie wpływa na wnioskowanie w zakresie wspomnianego punktu końcowego

### ➤ **SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET**

Jako komparator dla stosowania SITA+INS(±MET) wnioskodawcy wskazał intensyfikację leczenia insuliną (±MET), jednak nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących SITA z intensyfikacją insulinoterapii. W związku z tym w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010) przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których „ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną (ze względu na dostosowywanie/modyfikację dawki insuliny)”. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie, poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności.

Do badania Mathieu 2015 włączono 329 pacjentów w grupie SITA+MET+INS oraz 329 w grupie PLA+MET+INS. Do badania Vilsbøll 2010 włączono 322 pacjentów w grupie badanej oraz 319 pacjentów w grupie kontrolnej.

Populacje stanowili dorośli chorzy z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2, którzy stosowali uprzednio stałą dawkę insuliny bazowej w połączeniu z metforminą lub bez. Średnia wieku chorych wyniosła 57,2 – 59,3 lata, mężczyźni stanowili 46-53% w zależności o ramienia. Czas trwania cukrzycy wahał się od 12 do 14 lat. W badaniu Mathieu 2015 86,6% chorych w ramieniu SITA i 86% chorych w ramieniu PLA stosowało wcześniej metforminę. W Vilsbøll 2010 chorzy stosujący uprzednio metforminę stanowili odpowiednio 71% i 73% chorych.

Dla części wyników badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 przeprowadzono metaanalizę. Zgodnie z wynikami odnotowano:

- istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c w grupie SITA niż w PLA (MD=-0,50% [95%CI: -0,70; -0,30]);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągających HbA1c <7% w grupie sitagliptyny niż w grupie placebo (OR=2,51 [95%CI: 1,85; 3,40], RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17]);
- istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie SITA w porównaniu do PLA w badaniu Mathieu 2015 (MD=-0,60 mmol/l [95%CI: -1,03; -0,17]) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51]);

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała w badaniu Mathieu 2015 (MD=0,3 kg [95%CI: -0,8; 0,2]) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=0,00 kg [95%CI: -0,47; 0,47]);
- istotnie statystycznie mniejszy wzrost dobowej dawki insuliny w grupie chorych przyjmujących jednocześnie sitagliptynę w porównaniu do placebo w badaniu Mathieu 2015 (MD=-4,8 [95%CI: -8,37; -1,23]).

Należy mieć na uwadze, że sitagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii.

Tabela 15. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, okres obserwacji: 24 tyg.)

Punkt końcowy	Badanie	SITA+MET+INS średnia (SD)	PLA+MET+INS średnia (SD)	MD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)
Zmiana HbA1c od wartości początkowych [%]	Mathieu 2015	-1,3 (0,9)	-0,9 (0,9)	<b>-0,40 (-0,54; -0,26)</b>	<b>-0,50 (-0,70; -0,30)</b>
	Vilsbøll 2010	-0,6 (0,9)	0,0 (0,9)	<b>-0,60 (-0,74; -0,46)</b>	
Zmiana FPG od wartości wyjściowych (mmol/l)	Mathieu 2015	-3,1 (2,8)	-2,5 (2,8)	<b>-0,60 (-1,03; -0,17)</b>	-
Zmiana FPG od wartości wyjściowych (mg/dl)	Vilsbøll 2010	-18,5 (59,3)	-3,5 (32,0)	<b>-15,00 (-22,49; -7,51)</b>	
Zmiana masy ciała (kg)	Mathieu 2015	0,6 (bd)	0,3 (bd)	0,3 (-0,8; 0,2)	-
	Vilsbøll 2010	0,1 (2,8)	0,1 (3,2)	0,00 (-0,47; 0,47)	
Zmiana dziennej dawki insuliny [IU]	Mathieu 2015	19,0 (23,6)	23,8 (23,1)	<b>-4,8 (-8,37; -1,23)</b>	-
	Vilsbøll 2010	0 (5,8)	1,6 (7,6)	bd	

Tabela 16. Liczba pacjentów z HbA1c <7% (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, okres obserwacji: 24 tyg.)

Punkt końcowy	Badanie	SITA+MET+INS, n (%)	PLA+MET+INS n (%)	OR (95% CI) RD (95% CI)	Metaanaliza OR (95% CI) RD (95% CI)
Liczba chorych z HbA1c <7%	Mathieu 2015	124 (37,9)	66 (20,5)	<b>2,42 (1,70; 3,43)</b> <b>0,18 (0,11; 0,25)</b>	<b>2,51 (1,85; 3,40)</b> <b>0,13 (0,02; 0,23)</b>
	Vilsbøll 2010	40 (13,1)	16 (5,1)	<b>2,79 (1,53; 5,10)</b> <b>0,08 (0,03; 0,12)</b>	

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych tj. parametrów po spożyciu posiłku oraz parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta trzustki, znajdują się w rozdz. 5.3.5 – 5.3.6 AKL wnioskodawcy.

#### ➤ **Badanie efektywności praktycznej**

W publikacji Mamza 2015 opisano badanie skuteczności sitagliptyny w terapii dodanej do metforminy, do pochodnej sulfonilomocznika, lub do terapii MET+SUL. W każdej z porównywanej grup podawano chorym sitagliptynę, przez co badanie nie przedstawia porównania do przyjętych w analizach wnioskodawcy komparatorów, z tej przyczyny odstąpiono od przedstawiania wyników badania Mamza 2015. Jego szczegółowy opis oraz opis wyników znajduje się w rozdziale 7 na str. 102 – 106 AKL wnioskodawcy.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### ➤ **SITA vs SUL (monoterapia)**

Analizę bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii w populacji chorych wcześniej nieleczonych przeprowadzono na podstawie badania RCT Tamez-Pérez 2015, z okresem obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich chorych randomizowanych.

W badaniu Tamez-Pérez 2015 wykazano na istotnie statystycznie rzadsze występowanie hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii w grupie stosującej SITA niż w grupie leczonej SUL (odpowiednio: OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,40]; OR=0,06 [0,003; 0,99]). Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich AEs.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane dla porównania SITA vs SUL (Tamez-Pérez 2015).

Punkt końcowy	SITA, N=200 n (%)	SUL, N=200 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Hipoglikemia*	28 (14,0)	80 (39,9)	<b>0,24 (0,15; 0,40)</b>	<b>-0,26 (-0,34; -0,18)</b>

Punkt końcowy	SITA, N=200 n (%)	SUL, N=200 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Ciężka hipoglikemia*	0 (0)	8 (4)	<b>0,06 (0,003; 0,99)</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b>
AEs **	60 (30,0)	66 (33,0)	0,87 (0,57; 1,33)	-0,03 (-0,12; 0,06)
Ciężkie AEs**	6 (3,0)	13 (6,5)	0,44 (0,17; 1,19)	-0,04 (-0,08; 0,01)

\*ze względu na różnice w liczbie chorych i podanych odsetkach, w obliczeniach przyjęto odpowiednie odsetki chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, które zostały przytoczone w tekście publikacji; \*\*ze względu na brak innych danych w obliczeniach przyjęto liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane

### ➤ SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących sitagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika i/lub metforminą. W celu porównania analizowanych terapii Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 3 badania RCT - Hermansen 2007 i Moses 2016 (SITA+SUL±MET vs. PLA+SUL±MET) i LEAD-5 (INS+SUL+MET vs. PLA+SUL+MET). Okres obserwacji w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 – 26 tygodni.

Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do MET i SUL na podstawie porównania pośredniego wykazała, że nie ma istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywalnymi schematami leczenia w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (jakichkolwiek, ciężkich i prowadzących do przerwania leczenia), w tym hipoglikemii, hipoglikemii ciężkiej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, biegunki, nudności i wymiotów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna SITA+SUL±MET vs. INS+SUL±MET, na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Hermansen 2007, Moses 2016, LEAD-5)

Punkt końcowy	SITA vs PLA OR (95% CI) RD (95% CI)	INS GLA vs PLA OR (95% CI) RD (95% CI)	Porównanie pośrednie SITA vs INS GLA OR (95% CI) RD (95% CI)
Jakiegokolwiek AEs	1,32 (0,97; 1,81) 0,07 (-0,01; 0,14)*	0,94 (0,60; 1,48) -0,01 (-0,13; 0,10)	1,14 (0,81; 2,43) 0,08 (-0,06; 0,22)
Ciężkie AEs	1,09 (0,11; 11,20) 0,01 (-0,05; 0,07)^	0,98 (0,41; 2,37) -0,001 (-0,06; 0,06)	1,11 (0,09; 13,18) 0,01 (-0,07; 0,1)
AEs powodujące przerwanie leczenia	0,79 (0,21; 2,98) 0,004 (-0,02; 0,01)*	2,49 (0,29; 21,56) 0,01 (-0,01; 0,04)	0,32 (0,03; 3,98) -0,006 (-0,04; 0,02)
Hipoglikemia	<b>6,94 (1,13; 42,65)</b> <b>0,12 (0,07; 0,18)</b>	<b>2,03 (1,15; 3,58)</b> <b>0,12 (0,03; 0,21)</b>	3,42 (0,51; 22,91) 0,00 (-0,11; 0,11)
Hipoglikemia ciężka	3,04 (0,12; 75,13) 0,005 (-0,01; 0,02)	ns 0,00 (-0,01; 0,01)	ns 0,005 (-0,01; 0,02)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0,59 (0,19; 1,86) -0,03 (-0,09; 0,03)	<b>0,45 (0,22; 0,90)</b> <b>-0,08 (-0,16; -0,01)</b>	1,31 (0,4; 5,01) 0,05 (-0,05; 0,15)
Biegunka	0,24 (0,03; 2,15) -0,03 (-0,06; 0,01)	<b>0,24 (0,06; 0,96)</b> -0,04 (-0,08; 0,004)	1,00 (0,08; 12,76) 0,01 (-0,04; 0,06)
Nudności	0,97 (0,06; 15,76) -0,0002 (-0,02; 0,02)	0,36 (0,08; 1,64) -0,02 (-0,06; 0,01)	2,69 (0,11; 64,05) 0,02 (-0,02; 0,06)
Wymioty	1,96 (0,18; 21,98) 0,01 (-0,02; 0,04)	0,12 (0,01; 1,08) -0,03 (-0,07; 0,004)	16,33 (0,57; 467,628) 0,04 (-0,01; 0,09)

\* fixed effect model, ^ random effect model  
ns – nie oszacowano, AEs – zdarzenia niepożądane, INS GLA – insulina glargine

Bardziej szczegółowe wyniki uwzględnione w porównaniu pośrednim dla analizy bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 6.2 – 6.2.8 AKL wnioskodawcy.

### ➤ SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET

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

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną, w związku z tym przedstawił badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną (ze względu na dostosowywanie/modyfikację dawki insuliny). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie, poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy bezpieczeństwa. Okres obserwacji w ww. badaniach wyniósł 24 tygodnie.

Wyniki włączonych badań wskazują na:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie SITA+MET±INS, niż w grupie PLA+MET±INS (OR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98]) w badaniu Vilsbøll 2010, co jednak nie zostało potwierdzone w badaniu Mathieu 2015, gdzie nie odnotowano znaczących różnic między grupami (OR=0,79 [0,57; 1,10]),
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=0,60 [95%CI: 0,40; 0,90]) oraz w badaniu Vilsbøll 2010 istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie badanej, niż kontrolnej (OR=1,99 [95%CI: 1,21; 3,27]).
- w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą w grupie sitagliptyny niż w grupie placebo częstość występowania hipoglikemii (OR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,70]) i hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 [95%CI: 0,32; 0,84]),
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania hipoglikemii objawowej, tj. w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą w grupie sitagliptyny niż w grupie placebo częstość występowania hipoglikemii objawowej (OR=0,58 [95%CI: 0,41; 0,81]) oraz w badaniu Vilsbøll 2010 istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii objawowej w grupie chorych leczonych sitagliptyną w porównaniu do placebo (OR=2,16 [95%CI: 1,30; 3,59]),
- nieistotne statystycznie różnice między ocenianymi grupami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz występowania ciężkiej hipoglikemii.

Tabela 19. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa, odnotowane u ≥3% w jednym z ramion (Mathieu 2015, Vilsbøll 2010)

Punkt końcowy	Badanie	SITA+INS±MET n/N (%)	PLA+INS±MET n/N (%)	OR (95% CI) RD (95% CI)	Metaanaliza OR (95% CI) RD (95% CI)
Jakiegokolwiek AEs	Mathieu 2015	213/329 (64,7)	230/329 (69,9)	0,79 (0,57; 1,10) 0,05 (-0,12; 0,02)	ns <sup>^</sup>
	Vilsbøll 2010	168/322 (52,2)	137/319 (42,9)	<b>1,45 (1,06; 1,98)</b> <b>0,09 (0,02; 0,17)</b>	
AEs związane z leczeniem	Mathieu 2015	48/329 (14,6)	73/329 (22,2)	<b>0,60 (0,40; 0,90)</b> <b>-0,08 (-0,13; -0,02)</b>	ns <sup>^</sup>
	Vilsbøll 2010	50/322 (15,5)	27/319 (8,5)	<b>1,99 (1,21; 3,27)</b> <b>0,07 (0,02; 0,12)</b>	
Ciężkie AEs	Mathieu 2015	13 (4,0)	12 (3,6)	1,09 (0,49; 2,42) 0,003 (-0,03; 0,03)	1,45 (0,84; 2,50) 0,02 (-0,01; 0,04)
	Vilsbøll 2010	20 (6,2)	11 (3,4)	1,85 (0,87; 3,94) 0,03 (-0,01; 0,06)	
Przerwanie leczenia z powodu AEs	Mathieu 2015	6 (1,8)	6 (1,8)	1,00 (0,32; 3,13) 0,00 (-0,02; 0,02)	1,71 (0,78; 3,76) 0,01 (-0,005; 0,03)
	Vilsbøll 2010	11 (3,4)	4 (1,3)	2,79 (0,88; 8,84) 0,02 (-0,002; 0,04)	
Hipoglikemia	Mathieu 2015	93 (28,3)	144 (43,8)	<b>0,51 (0,37; 0,70)</b> <b>-0,16 (-0,23; -0,08)</b>	-
	Vilsbøll 2010	bd	bd	-	
Hipoglikemia bezobjawowa	Mathieu 2015	30 (9,1)	53 (16,1)	<b>0,52 (0,32; 0,84)</b> <b>-0,07 (-0,12; -0,02)</b>	-
	Vilsbøll 2010	bd	bd	-	

Punkt końcowy	Badanie	SITA+INS±MET n/N (%)	PLA+INS±MET n/N (%)	OR (95% CI) RD (95% CI)	Metaanaliza OR (95% CI) RD (95% CI)
Hipoglikemia objawowa	Mathieu 2015	83 (25,2)	121 (36,8)	<b>0,58 (0,41; 0,81)</b> <b>-0,12 (-0,19; -0,05)</b>	ns <sup>^</sup>
	Vilsbøll 2010	50 (15,5)	25 (7,8)	<b>2,16 (1,30; 3,59)</b> <b>0,08 (0,03; 0,13)</b>	
Hipoglikemia ciężka	Mathieu 2015	10 (3,0)	13 (4,0)	0,76 (0,33; 1,76) -0,01 (-0,04; 0,02)	0,92 (0,42; 2,02) 0,001* (-0,02; 0,02)
	Vilsbøll 2010	2 (0,6)	0 (0)	4,98 (0,24; 104,23) 0,01 (-0,004; 0,02)	

\*random effect model  
<sup>^</sup> z powodu dużej heterogeniczności nie przeprowadzono metaanalizy wyników ( $I^2 > 75\%$ )

Ponadto, nie wskazano na istotnie częstsze występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (na podstawie Vilsbøll 2010, rozdz. 6.3.4. AKL wnioskodawcy). Szczegółowe informacje o pozostałych punktach końcowych dot. bezpieczeństwa (odnotowanych u <3% pacjentów w obu ramionach, m.in. ciężkie AEs prowadzące do przerwania leczenia, zgony) znajdują się w rozdz. 6.3 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

#### Informacje na podstawie ChPL Maysiglu

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (4,7-13,8%) i insuliną.

Do działań niepożądanych odnotowanych często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pacjentów otrzymujących lek w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych sitagliptyny w monoterapii i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu należały: hipoglikemia, ból głowy.

##### Opis wybranych działań niepożądanych

Oprócz przedstawionych powyżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego, działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością co najmniej 5% i u pacjentów leczonych sitagliptyną obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym, które występowały częściej u pacjentów leczonych sitagliptyną (bez osiągnięcia poziomu 5%, ale występujące z częstością o 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej), obejmowały zapalenia kości i stawów oraz ból kończyn.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny w skojarzeniu z innymi przeciw cukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny stosowanej w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), grypę (często przy stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)), nudności i wymioty (często przy stosowaniu z metforminą), wzdęcia (często przy stosowaniu z metforminą lub pioglitazonem), zaparcia (często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem oraz w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem i metforminą), senność i biegunkę (niezbyt często przy stosowaniu z metforminą) oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)).

##### Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS

Do badania TECOS (ang. TECOS, Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy włączono 7 332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła  $\geq 30$  i  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz 7 339 pacjentów z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem otrzymujących placebo. Obie

metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA1c i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, cardiovascular). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonilomocznik częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) sulfonilomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Maysiglu**

#### Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Maysiglu u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

#### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Maysiglu oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Maysiglu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

#### Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi przeciwhiperqlikemicznymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem sitagliptyny w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR $\gamma$ ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonilomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

#### Zaburzenia czynności nerek

Sitagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z GFR <45 mL/min, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Maysiglu. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

#### Pemfigoid pęcherzowy

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sitagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Maysiglu.

### **Informacje ze stron URPL, EMA**

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił szczegółowe informacje na podstawie dokumentów FDA oraz EMA. W dokumentach opisano doniesienia o podwyższonym ryzyku wystąpienia zapalenia trzustki oraz przedrakowych zmian komórkowych zwanych metaplazją przewodu trzustkowego, oraz



o braku ich potwierdzenia, i braku zaleceń dot. zmian przyjmowania leków (EMA 2013a, EMA 2013b, FDA 2013). Dokumenty FDA dodatkowo wymieniają ostrzeżenia o lekach z grupy inhibitorów DPP-4, że mogą powodować ból stawów, a także na możliwość wystąpienia niewydolności nerek, owrzodzeń i zapalenia jamy ustnej w przypadku stosowania sitagliptyny w monoterapii oraz w terapii kombinowanej z metforminą (FDA 2013, FDA 2015a, FDA 2015b). Dodatkowo odnaleziono również informacje o możliwości wystąpienia pemfigoidu i rabdmiolizy u chorych zażywających sitagliptynę w monoterapii bądź w kombinacji z metforminą (FDA 2016, FDA 2017). Opisy dokumentów znajdują się w rozdz. 2.4. AX wnioskodawcy oraz rozdz. 8.3 AKL wnioskodawcy. W AKL wnioskodawcy przedstawiono również informację o zgłoszonych przypadkach zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych sitagliptyną z baz: EudraVigilance prowadzonej przez EMA oraz VigiAccess prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy została zaprezentowana w rozdz. 8. AKL str. 107.

W ramach uzupełnienia, Agencja przeprowadziła wyszukiwanie informacji w dn. 03.03.2023 (komunikatów bezpieczeństwa, ostrzeżeń), na stronach internetowych instytucji: EMA i URPL, dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Maysiglu. Nie odnaleziono dodatkowych informacji.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu, który należy do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Jest to lek podawany doustnie w postaci tabletek. Wnioskowane wskazanie obejmuje rozszerzenie refundacji sitagliptyny jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2, wg wnioskodawcy rozszerzenia polega na:

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

Do AKL wnioskodawcy włączono 5 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lub tolerancji leków przeciwcukrzycowych – w tym inhibitorów DPP-4 i sitagliptyny – u chorych na cukrzycę typu 2. Część ze wskazanych opracowań wtórnych opiera się na ogół na tych samych badaniach dotyczących sitagliptyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 jakie włączono do AKL wnioskodawcy, więc wyniki i wnioski w dużej mierze są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach AKL wnioskodawcy, jak np. opracowania Wang 2019, Yang 2020 gdzie stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Analiza sieciowa w przeglądzie Jia 2019 nie wykazała istotnych różnic między sitagliptyną i lekami SUL w zakresie zmian HbA1c i FPG. W przeglądzie Yang 2021 na podstawie przeprowadzonej analizy wnioskowano, że stosowanie m.in. sitagliptyny zwiększa ryzyko wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego, a stosowanie inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych. W opracowaniu Dicembrini 2020 wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu u chorych leczonych sitagliptyną i placebo w terapii dodanej do insuliny (+/-MET). Należy mieć na uwadze, że wszystkie te opracowania wtórne w skali AMSTAR 2 oceniono na badania niskiej jakości.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie głównych wyników/ wniosków z opublikowanych przeglądów systematycznych uwzględnionych przez wnioskodawcę w ramach AKL.

**Tabela 20. Skrócowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy)**

Publikacja	Metodyka	Główne wyniki i wnioski
<b>Dicembrini 2020</b>	<p><b>Metoda badania, cel:</b> Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania nowotworów.</p> <p><b>Bazy danych, data odcięcia:</b> Medline, Embase, Cochrane z datą odcięcia 30 września 2019 r.</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> RCTs trwające <math>\geq 24</math> tyg</p> <p><b>Populacja:</b> Chorzy z cukrzycą typu 2.</p> <p><b>Interwencje:</b> DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarygliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna,</p>	<p><b>Główne wyniki:</b> Ryzyko wystąpienia nowotworu, SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET Vilsbøll 2010; OR=4,98 [95%CI: 0,24; 14,23], p=ns.</p> <p><b>Wnioski:</b> Dostępne dane nie potwierdziły wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania nowotworów z wyjątkiem raka okrężnicy i odbytnicy, gdzie wykazano korzystny wpływ inhibitorów DPP-4.</p>

	gemigliptyna, ewogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub inny lek	
<b>Jia 2019</b>	<p><b>Metoda badania, cel:</b> Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych stosowanych w monoterapii w I linii leczenia cukrzycy typu 2</p> <p><b>Bazy danych, data odcięcia:</b> PubMed, Web of Science, ScienceDirect, the Cochrane Library, EMBASE, clinicaltrial.gov z datą odcięcia 8 stycznia 2018 r.</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> RCTs raportujące wyniki dotyczące HbA1c i/lub FPG.</p> <p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 dotychczas nieleczeni</p> <p><b>Interwencje:</b> Wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, repaglinid, nateglinid, metformina, glibenklamid, glipizyd, glimepiryd, gliklazyd, dapagliflozyna vs placebo lub aktywny komparator</p>	<p><b>Główne wyniki:</b> <b>Zmiana HbA1c (%), MDI[95% CI]:</b> SITA vs GLIK: 0,61 [-0,08; 1,29] SITA vs GLIM: 0,22 [-0,14; 0,58] SITA vs GLIP: 0,08 [-0,46; 0,62] SITA vs GLIB: 0,22 [-0,48; 0,92] <b>Zmiana FPG (%), MDI[95% CI]:</b> SITA vs GLIK: 0,07 [-1,17; 1,18] SITA vs GLIM: 0,36 [-0,42; 1,43] SITA vs GLIP: 0,55 [-0,42; 1,45] SITA vs GLIB: 0,54 [-0,61; 1,69]</p> <p><b>Wnioski:</b> Repaglinid i metformina są najbardziej skuteczne w monoterapii w I linii leczenia cukrzycy typu 2. Zgodnie z rankingiem SITA uplasowała się na 7 miejscu (HbA1c) i 9 miejscu (FPG), natomiast gliklazyd, glimepiryd, glibenklamid i glipizyd odpowiednio na 2, 4, 5 i 6 (HbA1c) oraz 7, 5, 4 i 3 miejscu (FPG).</p>
<b>Wang 2019</b>	<p><b>Metoda badania, cel:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/brakiem leczenia jako terapii dodanej do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2</p> <p><b>Bazy danych, data odcięcia:</b> PubMed (Medline), Cochrane Library (Center) i Embase (Ovid), z datą odcięcia 18 października 2018 r.</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> Randomizowane badania kliniczne</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z potwierdzoną cukrzycą typu 2</p> <p><b>Interwencje:</b> Inhibitory DPP-4 lub placebo/brak aktywnego leczenia w terapii dodanej do insuliny w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, teneligliptyna</p>	<p><b>Główne wyniki:</b> W publikacji przedstawiono wyniki Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w AKL</p> <p><b>Wnioski:</b> Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii</p>
<b>Yang 2020</b>	<p><b>Metoda badania, cel:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/brakiem leczenia jako terapii dodanej do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2</p> <p><b>Bazy danych, data odcięcia:</b> Medline, Cochrane Library i Embase, do czerwca 2018</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> Randomizowane badania kliniczne</p> <p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2</p> <p><b>Interwencje:</b> Inhibitory DPP-4 lub placebo/brak aktywnego leczenia w terapii dodanej do insuliny lub terapia insuliną w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, teneligliptyna, alogliptyna, linagliptyna</p>	<p><b>Główne wyniki:</b> W publikacji przedstawiono wyniki badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w AKL</p> <p><b>Wnioski:</b> Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa kontrolę glikemii i zmniejsza dzienną dawkę insuliny, bez zwiększania ryzyka hipoglikemii i masy ciała w porównaniu do analizowanych grup kontrolnych</p>
<b>Yang 2021</b>	<p><b>Metoda badania, cel:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena częstości występowania pemfigoidu pęcherzowego i zdarzeń niepożądanych związanych ze skórą u chorych leczonych inhibitorami DPP-4 z powodu cukrzycy typu 2.</p> <p><b>Bazy danych, data odcięcia:</b> Medline, Cochrane Central i Embase z datą odcięcia 10 listopada 2018 r. (dodatkowo: clinicaltrial.gov)</p> <p><b>Rodzaj badań:</b> Randomizowane badania kliniczne</p> <p><b>Populacja:</b> Pacjenci z cukrzycą typu 2</p> <p><b>Interwencje:</b> Placebo i inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, teneligliptyna, alogliptyna.</p>	<p><b>Główne wyniki:</b> Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze skórą, SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET Mathieu 2015: OR=7,19 [95%CI: 0,14; 413,39], p=ns; SITA+INS+/-MET vs PLA+INS+/-MET Vilsbøll 2010: OR=7,34 [95%CI: 0,46; 117,66], p=ns</p> <p><b>Wnioski:</b> Stosowanie linagliptyny, sitagliptyny i saksagliptyny zwiększa ryzyko wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo zwiększa ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych.</p>

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Maysiglu, preparatu zawierającego substancję czynną sitagliptyna, w postaci tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi:

- w monoterapii – gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - metforminą, gdy stosowanie metforminy nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii;
  - pochodną sulfonilomocznika, gdy stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - pochodną sulfonilomocznika i metforminą, gdy stosowanie tych produktów nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii;
- w insulinoterapii (z metforminą lub bez), gdy stała dawka insuliny nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny, tj. „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” (obwieszczenie MZ).

Wnioskodawca wskazał (str. 15 AE), iż:

*W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPARγ) 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.*

Ograniczenia związane z powyższym założeniem przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) - w porównaniu z sulfonilomocznikiem (SUL);
- analizy minimalizacji kosztów (CMA) – dla pozostałych porównań.

Ograniczenia związane z powyższymi założeniami przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

##### Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Maysiglu (SITA) uznano następujące technologie lekowe:

- w monoterapii: sulfonilomocznik (SUL);
- w terapii dwulekowej z pochodną sulfonilomocznika – insulina bazowa;
- w terapii trójkowej z pochodną sulfonilomocznika i metforminą – insulina bazowa;
- u pacjentów aktualnie leczonych insuliną – intensyfikacja leczenia insuliną.

Ograniczenia analizy związane z przyjęciem wskazanych komparatorów przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

## Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

## Horyzont czasowy

W przypadku analizy:

- kosztów-użyteczności – przyjęto 24-tygodniowy horyzont czasowy;
- minimalizacji kosztów – uwzględniono roczny horyzont czasowy.

Ograniczenia analizy związane z przyjęciem wskazanego horyzontu czasu analizy przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

## Dyskontowanie

Ze względu na horyzont analizy nie przeprowadzono dyskontowania wyników zdrowotnych oraz danych kosztowych.

## Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny skonstruował model *de novo*, w którym uwzględniono modelowanie stanów zdrowia w zależności od zmiany masy ciała i możliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dane te skojarzono z parametrami kosztowymi naliczanymi w horyzoncie analizy. Model nie został zbudowany w formule cyklicznej, czynniki korygujące wyniki naliczono względem prawdopodobieństwa ich wystąpienia (przykładowo – 1 zdarzenie w okresie analizy). W modelu analizy kosztów-użyteczności uwzględniono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Poniżej przedstawiono opis wnioskodawcy (str. 26 AE):

- *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 analizowanych 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.*

W przypadku oszacowań analizy minimalizacji kosztów przedstawiono zestawienie kosztów terapii wnioskowanej oraz przyjętych komparatorów. Przeprowadzono również jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (OWSA).

Ograniczenia dotyczące budowy modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Nie uwzględniono charakterystyki początkowej pacjentów, w tym pierwotnego poziomu HbA1c, FPG, masy ciała, wieku pacjentów.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W przypadku populacji po niepowodzeniu pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii (II linia) oraz po niepowodzeniu terapii SUL+MET (III linia), dane dot. skuteczności SITA vs INS przyjęto z ramienia interwencji.

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych wejściowych przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowane techniki analityczne (CUA oraz CMA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków;
- koszty monitorowania stężenia glukozy;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

#### Koszt leków oraz igieł do insuliny

Koszty uwzględnionych w analizie substancji czynnych oraz igieł do insulinoterapii został przedstawiony w zależności od linii leczenia, w której zostały analizowane. Dla celów analizy wrażliwości przyjęto, w zależności od typu analizy (CUA/CMA) różne warianty alternatywne, w tym:

- CUA – alternatywne dawkowanie SUL, alternatywnie szacowany koszt SUL;
- CMA – koszt insuliny, dawkowanie insuliny  $\pm 10\%$ , dawkowanie w przypadku intensyfikacji insulinoterapii  $-5\% - +10\%$ .

W poniższej tabeli przedstawiono zaktualizowane (względem oszacowań przedstawionych w tabeli 6 [str.34-35] AE wnioskodawcy) wartości oszacowane w modelu zgodnie z nową propozycją cenową przedstawioną równoległe z aktualizacją analiz. Przedstawione oszacowania dotyczą wariantu podstawowego analizy.

Szczegóły dot. dawkowania przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 7.5.1).

**Tabela 21. Zestawienie kosztów substancji czynnych oraz igieł do insulinoterapii uwzględnionych w analizie (opracowanie Agencji na podstawie oferty cenowej oraz modelu wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	DDD	Koszt, zł/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>I linia leczenia</b>			
SITA	100 mg		
SUL (BC)	3,5 mg/106,3 mg/17,7 mg	0,29	1,03
<b>II linia leczenia</b>			
SITA	100 mg		
SUL	2,0 mg/60 mg/10 mg	0,16	0,58
INS (BC)	24 IU	1,34	1,87
Igły - INS	1	0,13	0,22
<b>III linia leczenia</b>			
SITA	100 mg		
MET	2 000 mg	0,37	0,63
SUL	2,0 mg/60 mg/10 mg	0,16	0,58
INS (BC)	24 IU	1,34	1,87
Igły - INS	1	0,13	0,22
<b>Insulinoterapia</b>			
SITA	100 mg		
MET*	2 000 mg	0,37	0,63
INS – SITA+MET (BC)	54,8 IU	3,41	4,27
INS – MET (BC)	59,9 IU	3,73	4,67
Igły – INS	3	0,14	0,66

\*w ramach analizy uwzględniono, iż MET w insulinoterapii stosuje 86,6% a w ramieniu komparatora – 86% chorych. Przedstawione wartości skorygowano o ww. współczynniki zużycia.

#### Koszt monitorowania stężenia glukozy

Dla celów oceny kosztów monitorowania stężenia glukozy wzięto pod uwagę koszt pasków do oznaczania glukozy oraz lancetów do nakłuwania. Koszt pasków określono na podstawie komunikatu DGL 2022 – informacji o liczbie sprzedanych opakowań natomiast lancetów – na podstawie średniego kosztu prezentacji wyrobu na stronie internetowej podmiotu Diabetyk24 Sp. z o.o. (<http://www.diabetyk24.pl>). Poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty monitorowania, w podziale na uwzględnione perspektywy analizy.

**Tabela 22. Zestawienie kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (AE wnioskodawcy, dane skorygowane o model aktualny na 10.02.2023 r.)**

Wyszczególnienie	DDD	Koszt, zł/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>I linia leczenia</b>			
Paski – SITA /SUL	1,4	0,75	1,08
Nakłuwacze – SITA / SUL	1,4	0	0,46
<b>II linia leczenia</b>			
Paski – SITA+SUL	1,4	0,75	1,08
Paski – INS+SUL	2	1,04	1,50
Nakłuwacze – SITA+SUL	1,4	0	0,46
Nakłuwacze – INS+SUL	2	0	0,64

III linia leczenia			
Paski – SITA+MET+SUL	1,4	0,75	1,08
Paski – INS+MET+SUL	2	1,04	1,50
Nakłuwacze - SITA+MET+SUL	1,4	0	0,46
Nakłuwacze - INS+MET+SUL	2	0	0,64
Insulinoterapia			
Paski	5	3,43	3,77
Nakłuwacze	5	0	1,62

Przybliżony miesięczny koszt monitorowania glukozy, w zależności od linii leczenia oraz perspektywy, przedstawiono w AE wnioskodawcy (tabl. 7, str 35-36).

#### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszt następujących zdarzeń niepożądanych: epizod hipoglikemii, epizod ciężkiej hipoglikemii oraz wzrost masy ciała. Przyjęto tożsame koszty leczenia, niezależnie od przyjętej perspektywy analizy. Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie wnioskodawcy.

**Tabela 23. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem cukrzycy typu 2 (AE oraz AX wnioskodawcy).**

Wyszczególnienie	Koszt, zł	Źródło
Wzrost masy ciała (za 1 kg)		
Epizod hipoglikemii	0	Założono samoopiekę
Epizod ciężkiej hipoglikemii	3 467,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 21/2023/DSOZ

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

W ramach analizy uwzględniono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia Beudet 2014, w którym uwzględniono użyteczności dla wszystkich analizowanych stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 i jej leczeniem. W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i wrażliwości.

**Tabela 24. Zestawienie współczynników korygujących użyteczności stanów zdrowia (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Wartość parametru (analiza podstawowa)	Źródło danych	Wartość parametru (analiza wrażliwości)	Źródło danych
Użyteczność podstawowa przyjęta w analizie	0,785	Beudet 2014*	-	-
Wystąpienie hipoglikemii	-0,0140	Beudet 2014**	-0,005	Drummond 2018
Wystąpienie ciężkiej hipoglikemii	-0,0470	Beudet 2014**	-0,062	
Wzrost masy ciała (o 1 kg)	-0,0022	Oszacowanie na podstawie BMI w Beudet 2014***	-0,017	Lane 2014
Spadek masy ciała (o 1 kg)	0	Założenie	0,006	

\* w rzeczywistości są to dane z badania Clarke 2002, wskazane jako preferowane do stosowania

\*\* w rzeczywistości są to dane z badania Currie 2006, wskazane jako preferowane do stosowania

\*\*\* w rzeczywistości są to dane z badania Bagust 2005, wskazane jako preferowane do stosowania

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### 5.2.1.1. I linia leczenia

##### Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie efektów oraz kosztów stosowania SITA w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika wraz z wynikami inkrementalnymi – w perspektywie NFZ oraz wspólnej – przedstawione w aneksie do analiz HTA (AX wnioskodawcy).

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (AX wnioskodawcy)

Parametr	SITA	SUL
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sitagliptyny w miejsce pochodnych sulfonilomocznika jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania SITA vs SUL wyniósł [redacted] zł/QALY. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Poniżej przedstawiono dodatkowo oszacowanie z perspektywy NFZ+pacjenta.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna (AX wnioskodawcy)

Parametr	SITA	SUL
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

### 5.2.1.2. II linia leczenia

#### Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania SITA oraz wyniki inkrementalne w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Tabela 27. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa NFZ [w zł] (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SITA+SUL	INS+SUL	Wartość inkrementalna
Koszt zakupu substancji czynnych:			
• W tym SITA			
Koszt podania i monitorowania leczenia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Łącznie koszty			

Tabela 28. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa wspólna [w zł] (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SITA+SUL	INS+SUL	Wartość inkrementalna
Koszt zakupu substancji czynnych:			
• W tym SITA			
Koszt podania i monitorowania leczenia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Łącznie koszty			

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy stosowanie sitagliptyny jest [redacted] względem stosowania insuliny w obu przedstawionych perspektywach analizy.

### 5.2.1.3. III linia leczenia

#### Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania SITA oraz wyniki inkrementalne w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Tabela 29. Porównanie kosztów terapii w III linii leczenia – perspektywa NFZ [w zł] (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SITA+SUL+MET	INS+SUL+MET	Wartość inkrementalna
Koszt zakupu substancji czynnych:			
• W tym SITA			
Koszt podania i monitorowania leczenia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			

Łącznie koszty			
----------------	--	--	--

Tabela 30. Porównanie kosztów terapii w III linii leczenia – perspektywa wspólna [w zł] (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SITA+SUL+MET	INS+SUL+MET	Wartość inkrementalna
Koszt zakupu substancji czynnych:			
• W tym SITA			
Koszt podania i monitorowania leczenia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Łącznie koszty			

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy stosowanie sitagliptyny jest            względem stosowania insuliny w obu przedstawionych wariantach analizy.

#### 5.2.1.4. Insulinoterapia

##### Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania SITA oraz wyniki inkrementalne w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Tabela 31. Porównanie kosztów terapii w insulinoterapii – perspektywa NFZ [w zł] (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SITA+INS	Intensyfikacja INS	Wartość inkrementalna
Koszt zakupu substancji czynnych			
• W tym SITA			
Koszt podania i monitorowania leczenia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Łącznie koszty			

Tabela 32. Porównanie kosztów terapii w insulinoterapii – perspektywa wspólna [w zł] (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	SITA+INS	Intensyfikacja INS	Wartość inkrementalna
Koszt zakupu substancji czynnych			
• W tym SITA			
Koszt podania i monitorowania leczenia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Łącznie koszty			

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy uwzględnienie sitagliptyny w schemacie terapeutycznym związane jest            kosztów względem stosowania wyłącznie insuliny (lub INS+MET).

#### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przypadku analizy dla pierwszej linii leczenia, związku z przedstawieniem badania RCT wskazującym na przewagę sitagliptyny w porównaniu z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Dla pozostałych analizowanych wskazań terapeutycznych nie odnaleziono badań wykazujących przewagę względem technologii refundowanych, w związku z czym w subpopulacji osób leczonych w II i dalszych liniach **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono ceny progowe leku Maysiglu, przy którym koszt stosowania jest równy wysokości progu, o którym mowa w ustawie o refundacji (I linia) oraz przy którym koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Dodatkowo, cytując wnioskodawcę (str. 51 AE):

*Ze względu na wnioskowane finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej, w której podstawę stanowi inny lek, przyjęto niezmiennosc limitu refundacyjnego w czasie. W związku z tym, nie obliczano cen progowych (w przypadku perspektywy NFZ – przyp. Agencji), jeśli osiągnięcie progu opłacalności wymagałoby zwiększenia ceny sitagliptyny powyżej wielkości limitu*



Tabela 33. Zestawienie cen progowych leku Maysiglu dla poszczególnych subpopulacji (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Ceny progowe (I linia – zbytu netto (CZN), II i kolejne – urzędowa (UCZ), w zł/opak	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
I linia leczenia	■	■
II linia leczenia	■	■
III linia leczenia	■	■
Insulinoterapia	■	■

W przypadku porównania z insulinoterapią przedstawiono oszacowania, zgodnie z którymi urzędowa cena zbytu zrównująca koszt z komparatorem powinna być ■ względem zaproponowanej.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonych dla poszczególnych subpopulacji. W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości (dla wszystkich subpopulacji) testowano scenariusze alternatywne oraz zakresy parametrów przedstawione w rozdziale 7.9.1 AE oraz rozdziale 7. AX wnioskodawcy. W analizie probabilistycznej (wyłącznie dla I linii) zastosowano rozkłady:

- beta - bezpieczeństwo leczenia oraz wartości użyteczności;
- gamma – koszty technologii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych;
- log-normalny – zmiana masy ciała.

W przypadku braku informacji dot. zmienności parametrów założono błąd standardowy (SE, ang. *standard error*) w wysokości 10% wartości podstawowej. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AX wnioskodawcy.

#### 5.2.3.1. I linia leczenia

##### Deterministyczna analiza wrażliwości

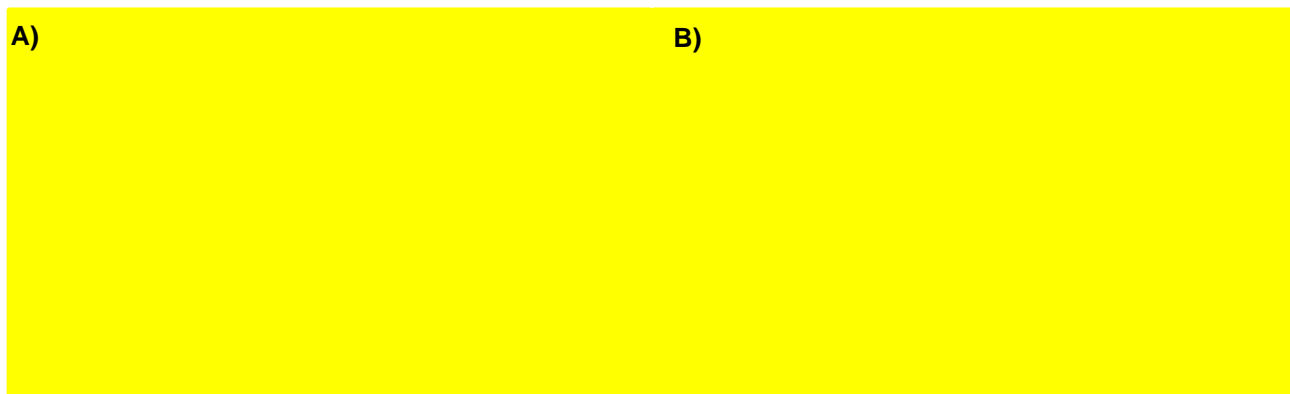
Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku podstawowego dla perspektywy NFZ obserwowano w przypadku ■

Dla perspektywy wspólnej największą zmienność stwierdzono dla ■

Wyniki analizy deterministycznej nie wpływają na wnioskowanie z analizy

##### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, prawdopodobieństwa efektywności kosztowej stosowania sitagliptyny w monoterapii w miejsce SUL, przy uwzględnieniu progu opłacalności (175 926 zł/QALY), wynosi ■%. Poniżej przedstawiono wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności oraz akceptowalności kosztowej.



Rysunek 3. Wykres rozrzutu wyników (A) oraz akceptowalności kosztowej (B) dla porównania SITA vs SUL. (AX wnioskodawcy)

W przypadku perspektywy wspólnej nie stwierdzono istotnych różnic wnioskowania względem oszacowań z perspektywy NFZ. Oszacowania przedstawiono na ryc. 4. I 5. w AX wnioskodawcy. Stwierdzono błędy w wykresie krzywej akceptowalności kosztowej (CEAC) z perspektywy wspólnej – opis problemu przedstawiono w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA.

#### 5.2.3.2. II linia leczenia

W przypadku subpopulacji pacjentów SITA+SUL vs INS+SUL największe różnice z perspektywy NFZ stwierdzono dla:

[Redacted text]

Z perspektywy wspólnej największe różnice stwierdzono dla:

[Redacted text]

Uwzględnione warianty analizy nie wpływają na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 7.2.2. AX wnioskodawcy.

#### 5.2.3.3. III linia leczenia

W przypadku subpopulacji pacjentów SITA+SUL+MET vs INS+SUL+MET największe różnice z perspektywy NFZ stwierdzono dla:

[Redacted text]

Z perspektywy wspólnej największe różnice stwierdzono dla:

[Redacted text]

Uwzględnione warianty analizy nie wpływają na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 7.2.3. AX wnioskodawcy.

#### 5.2.3.4. Insulinoterapia

W przypadku subpopulacji pacjentów SITA+INS±MET vs intensyfikacja INS±MET największe różnice z perspektywy NFZ stwierdzono dla:

[Redacted text]

Z perspektywy wspólnej największe różnice stwierdzono dla:

[Redacted text]

Uwzględnione warianty analizy nie wpływają na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 7.2.4. AX wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wnioskuje się o refundację w pełnym zakresie wskazań zarejestrowanych, pomimo braku uwzględnienia populacji chorych stosujących PPARy
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Nie przedstawiono porównań względem wszystkich refundowanych na dzień złożenia wniosku technologii.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	W przypadku I linii leczenia, w pozostałych podgrupach zastosowano technikę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W przypadku części porównań przyjęto założenia dot. skuteczności terapii. <u>W przypadku II linii leczenia skuteczność technologii względem insuliny nie została wykazana.</u>
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Przyjęty horyzont analizy kosztów-użyteczności nie pozwala na ocenę długookresowej użyteczności kosztowej technologii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na uwzględniony horyzont analizy nie przeprowadzono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną – jednokierunkową oraz probabilistyczną (dla I linii)

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

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

##### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- 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.

##### Komentarz Agencji:

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Tamez-Pérez 2015 różnice w zakresie zmiany masy ciała nie były statystycznie istotne ( $p=0,695$ ). Należy również podkreślić, iż co do zasady nie jest znana dynamika zmiany masy ciała u losowych pacjentów (zależy to od wielu czynników, między innymi płci, wieku, zatrudnienia, jednakże zmienność ta może również charakteryzować się wysoką amplitudą dobową, tygodniową lub miesięczną (Turicchi 2020)). Wskazane różnice pomiędzy stosowanymi technologiami nie są klinicznie istotne. Ze względu na przyjęty mechanizm naliczania użyteczności stanów zdrowia i kosztów związanych z dodatkową masą ciała, parametr ten nie wpływa w żaden sposób na oszacowania.

- 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 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 HbA1c. 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.

#### Komentarz Agencji:

Badanie Vilsboll 2010 nie odwzorowuje schematu intensyfikacji leczenia – zgodnie z treścią publikacji, pacjenci mieli w okresie 24 tygodni utrzymywać stałą dawkę metforminy i insuliny, z wyłączeniem przypadków, w których dostosowanie dawki insuliny było konieczne w celu zapobieżenia hipoglikemii (terapia ratunkowa, pacjentów takich było 4,7% i 6,3% odpowiednio w ramieniu SITA i PLA). Przed rozpoczęciem badania ilość stosowanej insuliny w postaci premixsów była różna u stosujących SITA i INS (odpowiednio 65 IU vs 74 IU). Dodatkowo, w momencie zakończenia badania zmiana ilości insuliny stosowanej względem wartości początkowej była minimalna (odpowiednio 0 IU vs 1,6 IU).

#### **Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję**

- W ramach założeń pominięto analizę w populacjach:
  - W terapii dwulekowej - skojarzonej z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR $\gamma$ ), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  jest wskazane, a stosowanie agonisty receptora PPAR $\gamma$  w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii
  - W terapii trójlekowej – skojarzonej z agonistą receptora PPAR $\gamma$  i metforminą, gdy stosowanie tych produktów nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii.wskazując na brak refundacji agonistów receptora PPAR $\gamma$ . W takim przypadku analizy wnioskodawcy dotyczą populacji węższej względem wskazań zarejestrowanych, ponieważ wyklucza populację chorych stosujących wskazaną technologię w ramach finansowania poza refundacją (*out-of-pocket*).
- W strukturze modelu nie uwzględniono wtórnych zdarzeń klinicznych, mających wpływ zarówno na przeżycie całkowite, jak i jakość życia pacjentów jak np. zdarzenia sercowo-naczyniowe, uszkodzenie nerek (prowadzące dalej do hemodializ lub przeszczepu), uszkodzenie wzroku, itp. (Cavero-Redondo 2017, Eeg-Olofsson 2010, Bash 2008, Lind 2019). Uwzględnienie wtórnych zdarzeń niepożądanych w istotny sposób uzupełniłoby model o dane pozwalające na pełniejsze wnioskowanie dot. efektywności kosztowej technologii.
- W strukturze modelu nie uwzględniono przeżywalności pacjentów, charakterystyki wejściowej populacji, czasu do włączenia kolejnego leku przeciwcukrzycowego/ dostosowania dawki (SUL).
- Przyjęto modelowanie w horyzoncie czasu badania potwierdzającego skuteczność dla analiz kosztów-użyteczności. Wskazany w analizach horyzont czasowy nie jest wystarczający, aby przedstawić pełne spektrum efektywności i kosztowności technologii. W przypadku innych ocenianych technologii nieinsulinowych wykorzystano przykładowo:

- Dożywni horyzont czasowy – analiza kosztów-użyteczności – Trulicity (40 lat)<sup>8, 9</sup>, Victoza (40 lat)<sup>10</sup>, Invokana<sup>11</sup>, Ozempic (50 lat)<sup>12, 13</sup>, Jardiance<sup>14</sup>, Forxiga (40 lat)<sup>15</sup>, Januvia<sup>16</sup>, Ristaben [sitagliptyna w terapii 2-lekowej] (50 lat)<sup>17</sup>, Galvus<sup>18</sup>, Vipidia (50 lat)<sup>19</sup>;
- Roczny – Forxiga<sup>20</sup> (CMA),
- Mniejszy niż rok - Ristaben [sitagliptyna w terapii 3-lekowej] (26 tyg.)<sup>21</sup> (CMA).

Cukrzyca stanowi chorobę przewlekłą, chorzy są pacjentami stosującymi leczenie przez wiele lat, często do końca życia. Leczenie farmakologiczne w pierwszej linii ma zwykle charakter suplementacyjny względem zaleceń behawioralnych (dieta oraz aktywność fizyczna) w celu utrzymania niskiego poziomu HbA1c, zbliżonego do naturalnego – remisji choroby (Ko 2022) – stąd należy przypuścić, iż zarówno skuteczność kliniczna, *compliance* (oraz szerzej *adherence* i *persistence* [Zozulińska-Ziółkiewicz 2016]), a także efekty zdrowotne w horyzoncie dożywnim będą odmienne względem obserwacji poczynionych w ramach badania klinicznego. Zgodnie z badaniem obserwacyjnym ODYSSEE (Valensi 2015), w którym obserwowano pacjentów przez 3 lata (charakterystyka początkowa: 24,4% pacjentów z HbA1C >8% w grupie MET+SITA, średnia wartość 7,5±1,0%), stwierdzono zmianę leczenia u osób stosujących schemat MET+SITA u 33,1% pacjentów, w tym u 69,5% grupy ze względu na niedostateczną skuteczność, 64,8% pacjentów w całym ramieniu (1 185/1 874 osób) osiągnęło co najmniej raz poziom HbA1c <7% (tj. ok. 35% pacjentów nie osiągnęło na przestrzeni okresu obserwacji ani jednego wyniku w celu leczenia, co jest wskazaniem do zmiany schematu). Większość pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu (31,9% kohorty MET+SITA przerwało leczenie) zrobiło to w ciągu pierwszych 6 miesięcy (czyli w okresie zbliżonym do horyzontu zaproponowanego w AE wnioskodawcy). Podobnie w badaniu Tamez-Pérez 2015 średnia zmiana w 24 tygodniach wyniosła 1,69 pkt. procentowego względem wartości początkowej (wynoszącej 9,6%), natomiast 42,5% pacjentów osiągnęło cel leczenia (względem 49% w ramieniu SUL [OR=0,768 (95%CI: 0,489;1,206), p=0,23] – obliczenie własne). Stąd należy przyjąć, iż w analizie podstawowej horyzont analizy powinien być dożywni, natomiast ograniczony horyzont obserwacji – uwzględniony w analizie wrażliwości.

Wskazane przez wnioskodawcę przykłady literaturowe (Ericsson 2013 oraz Evans 2014 [w materiałach wnioskodawcy wskazano rok publikacji 2013]) dotyczą porównania insulinoterapii, co nie jest tożsamą technologią względem ocenianych w I linii terapii doustnych. Do głównych różnic należą:

- W przypadku publikacji Evans 2014 (metaanaliza) większość pacjentów (Gough 2013/Zinman 2012 – 72,4%, Onishi 2013 – 87,5%) stosowała wcześniej co najmniej 2 OAD. Analiza Ericsson 2013 opiera się na zbieżnym przeglądzie literatury (Ratner 2013), do którego odwołanie bibliograficzne znajduje się również w publikacji Evans 2014.
- Założeniem analiz było oszacowanie rocznego kosztu związanego ze stosowaniem insuliny w stanie stabilnym. Należy zaznaczyć, iż w przypadku insulinoterapii dostosowywanie dawki w celu osiągnięcia poprawnej kontroli glikemii jest prostsze względem technologii doustnych. W ramach ocenianej technologii możliwa jest rozbudowa schematu terapeutycznego o kolejne leki, co nie zostało zaplanowane w ramach modelu przedstawionego w publikacjach.
- Dane uwzględnione w analizie ekonomicznej dla II linii leczenia (porównanie z SUL+INS) nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. W badaniu Hermansen z 2007 nie stosowano insuliny (badanie było kontrolowane placebo), przez co nie jest możliwe przeprowadzenie porównania względem insuliny bazowej w tejże populacji. Jak wskazano w uzasadnieniu klinicznym (AE wnioskodawcy, str. 17):

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/113/AW/113\\_AW\\_OT.4230.17.2021\\_Trulicity\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/113/AW/113_AW_OT.4230.17.2021_Trulicity_AE.pdf)

<sup>9</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/078/AW/078\\_AW\\_OT\\_4350\\_11\\_2017\\_Trulicity\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf)

<sup>10</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/080/AW/80\\_AW\\_4350\\_12\\_Victoza\\_liraglutyd\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf)

<sup>11</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/001/AW/1\\_AW\\_OT.4230.1.2021\\_Invokana\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/AW/1_AW_OT.4230.1.2021_Invokana_AE.pdf)

<sup>12</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/298/AW/298\\_AW\\_OT.4330.18.2020\\_Ozempic\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/AW/298_AW_OT.4330.18.2020_Ozempic_AE.pdf)

<sup>13</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/056/AW/56\\_%20aw\\_ot.%204330.9.2019\\_ozempic\\_ae\\_30.04.2019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AW/56_%20aw_ot.%204330.9.2019_ozempic_ae_30.04.2019.pdf)

<sup>14</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/056/AW/56\\_WS.4230.2022\\_Jardiance\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/056/AW/56_WS.4230.2022_Jardiance_AE.pdf)

<sup>15</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/068/AW/CEA\\_bez.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AW/CEA_bez.pdf)

<sup>16</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/125/AW/125\\_AW\\_OT\\_4350\\_18\\_Januvia\\_cukrzyca\\_CUA\\_2014.07.18.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/AW/125_AW_OT_4350_18_Januvia_cukrzyca_CUA_2014.07.18.pdf)

<sup>17</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/143/AWA/143\\_AWA\\_OT\\_4350\\_25\\_Ristaben\\_cukrzyca\\_2014.08.22.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/AWA/143_AWA_OT_4350_25_Ristaben_cukrzyca_2014.08.22.pdf)

<sup>18</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/254/AW/254\\_AW\\_OT\\_4350\\_20\\_Galvus\\_cukrzyca\\_typu\\_2\\_CUA\\_2013.10.24.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AW/254_AW_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_CUA_2013.10.24.pdf)

<sup>19</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/096/AW/96\\_AW\\_OT\\_4350\\_14\\_Vipidia\\_AE\\_5.10.2017.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/096/AW/96_AW_OT_4350_14_Vipidia_AE_5.10.2017.pdf)

<sup>20</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/036/AW/36\\_OT.4330.6.2019\\_Forxiga\\_AE\\_17.04.2019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AW/36_OT.4330.6.2019_Forxiga_AE_17.04.2019.pdf)

<sup>21</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/143/AW/143\\_AW\\_OT\\_4350\\_25\\_Ristaben\\_cukrzyca\\_CMA\\_2014.08.22.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/AW/143_AW_OT_4350_25_Ristaben_cukrzyca_CMA_2014.08.22.pdf)

„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.”

W związku z powyższą treścią, we wskazanej populacji nie znajduje się uzasadnienia dla przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

- W ramach analizy III i dalszych linii leczenia (w tym schematu uproszczonego/ intensyfikacji insulinoterapii) przyjęto tożsamą skuteczność wszystkich insulin, niezależnie od typu (bazalna/bolus) i czasu trwania (krótko-, długodziałające oraz premixy), co może mieć wpływ na wnioskowanie związane ze skutecznością oraz efektywnością kosztową terapii (Fichna 2012, Fichna 2013).
- W przypadku uwzględnienia w analizie wyłącznie publikacji Mathieu 2015 brak jest uzasadnienia dla przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów w przypadku porównania z intensyfikacją insulinoterapii – przedstawione badanie pozwala na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. Badanie było zaprojektowane do dostosowania dawki insuliny (obie grupy stosowały insulinę, więc nie było konieczności zaślepiania tej terapii). Stwierdzono zarówno istotne różnice w zakresie zmiany HbA1c, jak i ilości stosowanej insuliny glargine, a także różnice w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Przeprowadzenie pełnej analizy kosztów-użyteczności powinno uwzględniać szeroki wachlarz parametrów dot. efektywności i bezpieczeństwa terapii w horyzoncie dożywotnym oraz charakterystykę wejściową populacji (populacja w badaniu miała zdiagnozowaną cukrzycę średnio od 13 lat, wejściowe BMI ok. 32, wiek ok. 59 lat). Model wykorzystany w niniejszej analizie nie pozwala na przeprowadzenie takich oszacowań.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- 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 sulfonilomocznika 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 Mathieu 2015 i Visboll 2010).

#### Komentarz Agencji:

Publikacja Tamez-Pérez 2015 nie spełnia kryteriów schematu PICO wnioskodawcy – publikacja dostępna wyłącznie w języku hiszpańskim (włączano polski i angielski – AKL wnioskodawcy, str. 23, AE wnioskodawcy [inne przeglądy] str. 38, i str. 40). Ze względu na brak innych dowodów, celem weryfikacji, przeprowadzono tłumaczenie maszynowe z języka hiszpańskiego na angielski (<https://translate.google.pl/?sl=es&tl=en&op=docs>). Przeprowadzone tłumaczenie może wiązać się z błędami we właściwej interpretacji zaprezentowanych wyników, co stanowi dodatkowe ograniczenie związane z uwzględnieniem tej publikacji.

- Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny ze stosowaniem insuliny bazowej po nieskuteczności terapii pochodną sulfonilomocznika (u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania metforminy) lub terapii metforminą w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika. Dla porównania sitagliptyny z insuliną bazową w terapii trójlekowej (dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) 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 analizie uwzględniono bezpośrednio 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 sulfonylomocznika, insulina bazowa, insulina podawana w ramach intensyfikacji leczenia) oraz dane WHO (metformina, pochodne sulfonylomocznika). 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 użyteczności 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.

### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Przyjęte dane dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia nie są wartościami, które można przyjąć jako odpowiadające chorym z Polski (w modelu elektronicznym wnioskodawcy przyjęto, iż są to wartości dla populacji polskiej (arkusz „Użyteczności” - komórka „B17”). Nie są to również dane odpowiadające aktualnemu standardowi leczenia cukrzycy typu 2, w szczególności:
  - dane dot. wartości podstawowej pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 pochodzą z publikacji Clarke 2002, w której przedstawiono dane z roku 1996 z Wielkiej Brytanii (badanie UKPDS prowadzone w latach 1977-1997, mediana czasu w badaniu przed wypełnieniem ankiety wynosiła 10,3 lat). Przedstawiona wartość dotyczy pacjentów bez chorób współistniejących (w publikacji wskazano: zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niewydolność serca, amputacja z powodu cukrzycy, utrata wzroku w jednym oku). W publikacji przedstawiono wartości estymacji punktowej z modelu oszacowanego metodą najmniejszych kwadratów (OLS, ang. *ordinary least squares*), gdzie wskazano na bardzo słabe dopasowanie modelu do danych ( $Pseudo-R^2 = 0,07$ );
  - dane dot. stanów hipoglikemii pochodzą z publikacji Currie 2006, w której przedstawiono dane zebrane w 2000 i 2004 roku w Wielkiej Brytanii (odpowiedzi uzyskano od 1 305 z 5 200 osób, współczynnik odpowiedzi ~31,4%, w tym 68,7% wyników pochodzi z 2004 r.). Co więcej, w przeglądzie wskazano roczny współczynnik utraty użyteczności na -0,012 i -0,004 odpowiednio dla ciężkiej i standardowej hipoglikemii. Współczynnik dopasowania modelu predykcyjnego  $R^2 = 0,23$ ;
  - dane dot. zmiany jakości względem masy ciała pochodzą z publikacji Bagust 2005, w której uwzględniono 4 798 pacjentów z 5 krajów Europy Zachodniej (w tym: Belgia – 5,8%, Włochy – 27%, Niemcy – 29,3%, Hiszpania – 20,6%, Szwecja – 17,3%), 86,7% pacjentów stosowało leczenie farmakologiczne (tabletki lub insulinoterapia), średnia (SD) HbA1c wynosiła 7,4% (1,7%). Dane zgromadzono w 1998 roku w ramach badania CODE-2 (ang. *The Cost of Diabetes in Europe – Type 2*). Przedstawiona wartość stanowi estymację punktową z modelu szacowanego metodą OLS na liczbie 4 183 obserwacji ( $R^2$  dla modelu = 0,214), w którym uwzględniono 18 zmiennych mających istotny (na poziomie  $p < 0,1$ ) wpływ na oszacowanie (plus stała = 1,027). Około połowa pacjentów cierpiała na poważne choroby współistniejące (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, krańcowa niewydolność nerek, stopa cukrzycowa/amputacja z powodu cukrzycy, częściowa utrata wzroku).

Dodatkowo – przedstawione dane, jeśli miałyby być zastosowane w warunkach polskich, powinny uwzględniać odmienną taryfę użyteczności związaną z warunkami polskimi – różnice dot. zastosowanych zestawów współczynników omówiono w literaturze (przykładowo w publikacji Golicki 2010, Zrubka 2019, Kiadaliri 2015). Przyjmując ewentualne mapowanie użyteczności należy wskazać na ograniczenia związane z dalszym przekształcaniem danych.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację konwergencji. W ramach uzupełnienia, w Aneksie do analiz HTA (AX) wskazano na dodatkowe przeprowadzenie walidacji wewnętrznej i zewnętrznej.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AX, str. 36):

*W celu weryfikacji technicznej poprawności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Aby sprawdzić zasadność kierunków zmian wyników, otrzymany model przetestowano z zastosowaniem różnych ustawień parametrów wyjściowych. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Następnie wyniki zweryfikowano pod kątem logicznej spójności. Na etapie tworzenia modelu, podczas weryfikacji przeprowadzono przegląd równań i parametrów modelu w stosunku do ich źródła (eliminacja błędów transkrypcji), przegląd danych wejściowych (sprawdzenie poprawności ich implementacji) oraz analizę ekstremalnych wartości (sprawdzenie poprawności modelu).*

W modelu przekazanym dnia 10.02.2023 r. stwierdzono błędy w zakresie generowania wykresu CEAC (właściwy wykres przedstawiono w rozdziale 5.3.4. AWA), innych problemów nie stwierdzono.

#### Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji odnaleziono publikację Permsuwan 2016 dot. analizy kosztów-użyteczności sitagliptyny w porównaniu z pochodnymi sulfonylomocznika przeprowadzoną na podstawie danych tajskich za pomocą modelu IMS CORE Diabetes Mode ver. 8.5I. W ramach AE wnioskodawcy wskazano, iż stosowanie sitagliptyny wiązało się z wyższym kosztem i mniejszą korzyścią kliniczną w postaci QALY względem pochodnych sulfonylomocznika.

Należy zaznaczyć, iż model IMS CORE uwzględnia szerszy zakres danych, w szczególności częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż przedstawione w niniejszej analizie, co ogranicza możliwość wnioskowania dot. konwergencji względem przedstawionej analizy.

#### Walidacja zewnętrzna

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca wskazał iż:

*W przypadku porównania SITA vs SUL nie przedstawiono walidacji zewnętrznej, ponieważ nie zidentyfikowano żadnych badań RWE umożliwiających porównanie z wynikami modelu, w związku z czym przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było niemożliwe.*

*W przypadku pozostałych analizowanych porównań zastosowano analizę minimalizacji kosztów i nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, w związku z czym również nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.*

Zgodnie z Wytycznymi HTA „Walidacja zewnętrzna (...) może polegać na np. porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowymi badań.”

Nie odnaleziono publikacji RWE pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej w ocenianym problemie zdrowotnym.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Insulinoterapia – oszacowania ICUR z zastosowaniem modelu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono oszacowania na podstawie publikacji Mathieu 2015 z zastosowaniem modelu wnioskodawcy. Należy ponownie wskazać, iż w publikacji wykazano istotne różnice w zakresie kontroli glikemii, czego model nie odwzorowuje, w związku z czym przedstawione poniżej oszacowania mają charakter pomocniczy i nie powinny stanowić podstawy decyzji o refundacji. Uwzględnienie innych czynników związanych z kontrolą glikemii, pominiętych w tym uproszczonym modelowaniu, w horyzoncie dożywotnym i w określonej populacji, może wpłynąć na wnioskowanie dotyczące tej populacji pacjentów.

Dane dot. skuteczności przyjęto zgodnie z publikacją, w ramach oszacowań własnych przeszacowano liczbę zdarzeń hipoglikemicznych względem rozpowszechnienia – 2,47 w ramieniu interwencji, 2,88 w ramieniu komparatora.



Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (oszacowanie Agencji)

Parametr	SITA	SUL
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie sitagliptyny w porównaniu z placebo (intensyfikacją leczenia) [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania SITA vs. intensyfikacja wyniósł [redacted] zł/QALY. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Poniżej przedstawiono dodatkowo oszacowanie z perspektywy wspólnej.

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna (oszacowanie Agencji)

Parametr	SITA	SUL
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

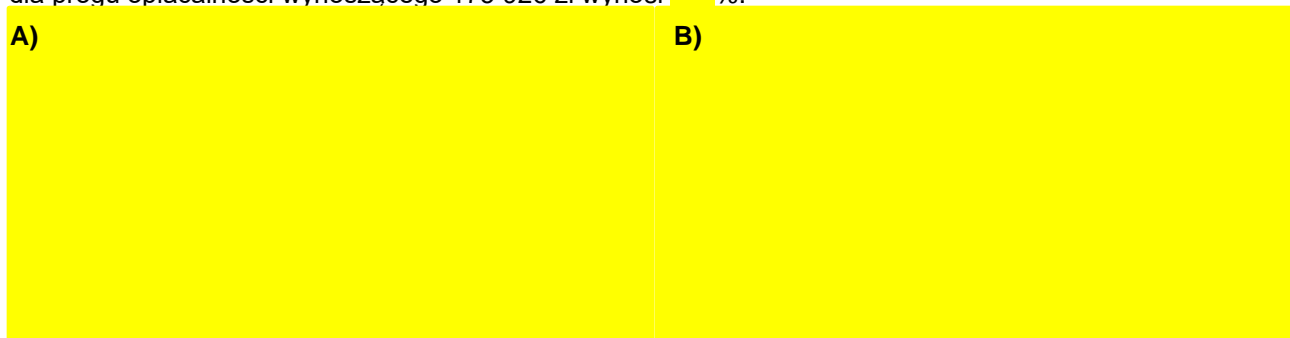
Cenę progową oszacowano, podobnie jak w przypadku analizy wnioskodawcy, w ramach perspektywy wspólnej. Oszacowana progowa cena zbytu netto wynosi [redacted] zł/opak. Cena ta jest [redacted] niż zaproponowana przez wnioskodawcę.

### PSA – I linia, perspektywa wspólna

Zgodnie z publikacją Fenwick 2004 kształt krzywych CEAC, w przypadku porównywania dwóch opcji, powinien być związany z rozkładem obserwacji na płaszczyźnie opłacalności. Zgodnie z publikacją (przykład E) kształt krzywych powinien być zbieżny do przedstawionych przez wnioskodawcę w przypadku oszacowań dla perspektywy NFZ.

Ze względu na stwierdzone nieprawidłowości w generowaniu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (wykres akceptowalności kosztowej) zweryfikowano funkcjonowanie modelu. W arkuszu `PSA - dane do wykresu` stwierdzono błędy w formułach, w tym ich niejednorodność dla porównywanych technologii, m. in. w komórkach F9 oraz O10 i kolejnych we wskazanych kolumnach)

Poniżej przedstawiono wygenerowane wykresy probabilistycznej analizy wrażliwości – w ramach perspektywy wspólnej - po weryfikacji modelu. prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej ocenianej technologii określonej dla progu opłacalności wynoszącego 175 926 zł wynosi [redacted] %.



Rysunek 4. Wykres rozrzutu wyników (A) oraz akceptowalności kosztowej (B) dla porównania SITA vs SUL. (opracowanie własne)

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Maysiglu (sitagliptyna) w postaci tabletek w leczeniu pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii:

- w monoterapii – gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą, gdy stosowanie metforminy nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii;
- pochodną sulfonilomocznika, gdy stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - pochodną sulfonilomocznika i metforminą, gdy stosowanie tych produktów nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii;
- w insulinoterapii (z metforminą lub bez), gdy stała dawka insuliny nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny, tj. „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” (obwieszczenie MZ).

Wskazanie wnioskowane jest również węższe niż rejestracyjne, ponieważ nie uwzględnia populacji chorych po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitorów PPAR $\gamma$ .

W związku z wynikami AKL w opinii analityków Agencji mają miejsce następujące okoliczności prawne:

- w przypadku porównania SITA vs SUL **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji (przedstawiono randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na lepszą skuteczność technologii wnioskowanej);
- odnaleziona publikacja Mathieu 2015 pozwala na stwierdzenie, iż dla porównania z intensyfikacją insulinoterapii (SITA+INS $\pm$ MET vs INS $\pm$ MET) **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji.
- w przypadku pozostałych porównań **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Dla celów analizy przyjęto techniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) – w przypadku I linii leczenia, a także analizy minimalizacji kosztów – dla pozostałych linii leczenia.

W opinii Agencji w przypadku porównania w II linii w schemacie SITA+SUL vs INS+SUL zastosowanie techniki analizy minimalizacji kosztów nie jest uzasadnione ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających tożsamą (czy też zbliżoną) skuteczność analizowanych schematów terapeutycznych. Dodatkowo, ze względu na dowody naukowe odnalezione dla porównania z intensyfikacją insulinoterapii (SITA+INS+/-MET vs INS+/-MET) wskazuje się na zasadność przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (na podstawie publikacji Mathieu 2015).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent).

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami w przypadku I linii leczenia współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted] zł/QALY, co jest wartością [redacted] progu opłacalności (175 296 zł).

W przypadku oszacowań dalszych linii leczenia stwierdzono następujące roczne różnice w kosztach:

- II linia leczenia (vs INS) – [redacted] zł,
- III linia leczenia (vs INS) – [redacted] zł,
- porównanie z intensyfikacją insulinoterapii – [redacted] zł.

W związku z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa dla leków DPP-4 (258.0), do której kwalifikuje się wnioskowana technologia. [redacted]

Analiza wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- wynikami przedstawionej analizy klinicznej, w ramach której nie przedstawiono dowodów skuteczności względem (planowej) intensyfikacji insulinoterapii.
- brakiem porównania z technologiami opcjonalnymi – akarbozą w pełnym zakresie wskazań oraz z SGLT-2, GLP-1 we wskazaniach aktualnie refundowanych (w szczególności III i dalsze linie leczenia).
- przyjętymi danymi wejściowymi dot. użyteczności stanów zdrowia, a także częstotliwością zdarzeń oraz profilem zdarzeń niepożądanych przyjętym na rzecz przeprowadzonej analizy.
- uproszczoną strukturą modelu, która nie odwzorowuje przebiegu leczenia cukrzycy, w tym:
  - nie uwzględniono czasu do włączenia kolejnej terapii/ zamiany leczenia;
  - nie uwzględniono szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym wtórnych, związanych z niewłaściwie kontrolowaną glikemią;

- nie uwzględniono charakterystyki wejściowej modelowanej populacji (różna skuteczność terapii).

Wskazane wyżej ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii, o niejasnym kierunku zmian.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych (Maysiglu) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu (Maysiglu ChPL).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2. Wnioskowane rozszerzenie wskazań dla sitagliptyny polega na możliwości leczenia chorych:

- u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
- w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (innego niż metformina),
- w przypadku nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych,
- uzupełniająco w stosunku do insuliny.

Analizowane populacje ujęto 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.

##### Komentarz:

W analizie wnioskodawca nie uwzględnił populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów 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” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 1).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego oraz
- wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że sitagliptyna nie będzie finansowana ze środków publicznych w docelowej populacji chorych. W scenariuszu istniejącym założono dotychczasowy sposób leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

- pochodną sulfonilomocznika - u chorych wcześniej nieleczonych z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy;

- insulinę bazową - po niepowodzeniu leczenia pochodną sulfonylomocznika (u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy);
- insulinę bazową - po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika;
- intensyfikację leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą lub nie) - po niepowodzeniu leczenia insuliną w stałej dawce.

W scenariuszu nowym założono, że sitagliptyna będzie finansowana ze środków publicznych w docelowej populacji chorych zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 37. Linie leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym

	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
<b>I LINIA</b>	SUL	SITA
<b>II LINIA</b>	SUL+MET	SITA +MET
	INS+SUL	SITA +SUL
<b>III LINIA</b>	INS+MET+SUL	SITA +MET+SUL
<b>INS</b>	INS+/-MET	SITA +INS+/-MET

Zródło: model Wnioskodawcy

W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej dla sitagliptyny i pozostałych inhibitorów DPP-4. Opis modelu przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 3.6.

#### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Wnioskodawca proponuje dołączenie leku Maysiglu do istniejącej grupy limitowej 258.0 „Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

#### Udziały w rynku

Założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia sitagliptyną i przejmowanie udziałów w rynku leków z terapii zdefiniowanych w ramach scenariusza istniejącego.

#### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja docelowa

Wielkość populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną szacowano na podstawie danych NFZ z 2019 r. dotyczących liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą w latach 2013-2018.

Liczbę dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię wnioskodawca oszacował na 3 180 550 w I roku i 3 292 700 w II roku.

Roczna liczebność obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi

Na podstawie danych NFZ 2019 nie jest możliwe jednoznaczne określenie liczby chorych z cukrzycą typu 2, bowiem 30,6% chorych nie miało zareportowanego typu cukrzycy.

Tabela 38. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	I rok	II rok	Źródło danych
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię	3 180 550	3 292 700	Raport NFZ 2019

Parametr	I rok	II rok	Źródło danych
Odsetek chorych z cukrzycą typu 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba dorosłych chorych z cukrzycą typu 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted text block]

Tabela 39.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.2; [redacted]

skróty: T2DM – cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes mellitus); 10AD/OADs – doustne leki przeciwcukrzycowe

## Udziały w rynku

Założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia sitagliptyną i przejmowanie udziałów w rynku leków z terapii zdefiniowanych w ramach scenariusza istniejącego.

Tabela 40. Udziały w rynku pacjentów leczonych inhibitorami DPP-4 (na podstawie modelu)

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.2; [redacted]

## Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono kategorie kosztowe na podstawie analizy ekonomicznej:

- koszty substancji czynnych (sitagliptyna, insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, tj. pochodna sulfonylomocznika i metformina),
- koszty związane z podaniem leków (igły do podawania insuliny),
- koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (zużywanych pasków i lancetów),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono te same kategorie kosztów jak w Analizie ekonomicznej, zaprezentowane w rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (analiza podstawowa)

Populacja		I rok	II rok
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana		[redacted]	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię (sitagliptyna) w scenariuszu nowym - liczba pacjentolat	łącznie	[redacted]	[redacted]
	subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych (I linia)	[redacted]	[redacted]

Populacja		I rok	II rok
wariant podstawowy (minimalny-maksymalny)	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET (II linia MET)	■	■
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej SUL (II linia+SUL)	■ ■	■ ■
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET i SUL (III linia MET+SUL)	■ ■	■ ■
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez MET) (INS (+INS+/-MET))	■ ■	■ ■
Pacjenci stosujący inhibitory DPP-4 (sitagliptyna/widagliptyna) w scenariuszu nowym liczba pacjentolat wariant podstawowy (minimalny-maksymalny)	łącznie	■ ■	■ ■
	subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych (I linia)	■ ■	■ ■
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET (II linia MET)	■	■
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej SUL (II linia+SUL)	■ ■	■ ■
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET i SUL (III linia MET+SUL)	■ ■	■ ■
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez MET)	■ ■	■ ■

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet (wszystkie subpopulacje łącznie): oszacowania wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, wariant podstawowy [zł]

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>scenariusz istniejący</b>				
Koszty zakupu substancji czynnych	■	■	■	■
- w tym koszt SITA	■	■	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty łącznie	■	■	■	■
<b>scenariusz nowy</b>				
Koszty zakupu substancji czynnych	■	■	■	■
- w tym koszt SITA	■	■	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty łącznie	■	■	■	■
<b>wydatki inkrementalne</b>				



Koszty zakupu substancji czynnych				
- w tym koszt SITA				
Koszty podania i monitorowania leczenia				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
Koszty łącznie				

Źródło: model Wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prognozowany [ ] wydatków całkowitych płatnika publicznego związanych z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniesie:

- z perspektywy płatnika publicznego: [ ] odpowiednio w I i II roku analizy;
- z perspektywy wspólnej: [ ] odpowiednio w I i II roku analizy.

W perspektywie płatnika publicznego [ ] kosztów wynika z [ ]:

- kosztów podania i monitorowania leczenia o około [ ] w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego;
- kosztów zdarzeń niepożądanych o około [ ] w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego.

W perspektywie wspólnej [ ] kosztów wynika z [ ]:

- kosztów podania i monitorowania leczenia o około [ ] w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego;
- kosztów zdarzeń niepożądanych o około [ ] w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego.

#### Wyniki w podziale na analizowane subpopulacje chorych

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet (z podziałem na subpopulacje): oszacowania wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, wariant podstawowy [zł]

Grupa	I linia		II linia (+SUL)		III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+/-MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY								
Koszty zakupu substancji czynnych	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
w tym koszt SITA	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty podania i monitorowania leczenia	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty zdarzeń niepożądanych	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty łącznie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
SCENARIUSZ NOWY								
Koszty zakupu substancji czynnych	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
w tym koszt SITA	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty podania i monitorowania leczenia	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty zdarzeń niepożądanych	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty łącznie	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
RÓŻNICA								

Grupa	I linia		II linia (+SUL)		III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+/-MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty zakupu substancji czynnych								
w tym koszt SITA								
Koszty podania i monitorowania leczenia								
Koszty zdarzeń niepożądanych								
Koszty łącznie								

źródło: Model Wnioskodawcy

**Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet (z podziałem na subpopulacje): oszacowania wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej, wariant podstawowy [zł]**

Grupa	I linia		II linia (+SUL)		III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+/-MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>								
Koszty zakupu substancji czynnych								
w tym koszt SITA								
Koszty podania i monitorowania leczenia								
Koszty zdarzeń niepożądanych								
Koszty łącznie								
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>								
Koszty zakupu substancji czynnych								
w tym koszt SITA								
Koszty podania i monitorowania leczenia								
Koszty zdarzeń niepożądanych								
Koszty łącznie								
<b>RÓŻNICA</b>								
Koszty zakupu substancji czynnych								
w tym koszt SITA								
Koszty podania i monitorowania leczenia								
Koszty zdarzeń niepożądanych								
Koszty łącznie								

źródło: Model Wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ i wspólnej w wariacie minimalnym i maksymalnym zaprezentowano w Aneksie Wnioskodawcy rozdz. 7.3.

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

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z NFZ. W oszacowaniach populacji docelowej wnioskodawca nie uwzględnił opinii ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Nie przedstawiono porównań względem wszystkich refundowanych na dzień złożenia wniosku technologii (patrz rozdz. 3.6)
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udziały w rynku technologii wnioskowanej zostały określone na podstawie danych wnioskodawcy i przedstawione w rozdz. 6.1.2. „Dane wejściowe do modelu”. Nie przedstawiono danych pozwalających na weryfikację założeń wnioskodawcy. W analizie wrażliwości nie testowano scenariusza dotyczącego udziałów w rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami (patrz rozdz. 3.6)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Oszacowano liczbę dorosłych chorych z cukrzycą stosujących farmakoterapię w 3 180 550 w I roku i 3 292 700 w II roku na podstawie danych pochodzących z raportu NFZ. Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w okresie 2014 – 2021 rozpoznano 3 612 142 pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że liczba pacjentów pozyskana z bazy SWIAD NFZ jest wyższa niż liczba pacjentów stanowiąca punkt wyjścia dla obliczeń populacji docelowej przez wnioskodawcę. Dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Maysiglu wynosi [redacted]. W analizach wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Wybór testowanych parametrów był znacznie ograniczony. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskowany lek Maysiglu miałby zostać dołączony do istniejącej grupy limitowej 258.0 doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych pochodzących z NFZ. W oszacowaniach populacji docelowej wnioskodawca nie uwzględnił opinii ekspertów klinicznych. Analitycy

zwracają uwagę, że oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy opierają się wyłącznie na jednym źródle.

Technologię alternatywną stanowią także agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT2 oraz akarboza, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy (rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

[redacted] nie uwzględnił opinii ekspertów klinicznych. W analizie wrażliwości nie testowano scenariusza dotyczącego udziałów w rynku.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej dla sitagliptyny i pozostałych inhibitorów DPP-4. Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią także ograniczenia analizy wpływu na budżet. W analizie ujęto następujące subpopulacje: chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonylomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy), chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

#### **Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy rozdz. 9)**

- „Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji: chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonylomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy), chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce. W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów 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).”
- „Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z cukrzycą typu 2. W związku z tym, w celu oszacowania populacji docelowej dla sitagliptyny we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane dotyczące liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię w latach 2013-2018 na podstawie raportu NFZ (NFZ 2019). W dalszych oszacowaniach populacji skorzystano z danych NFZ (NFZ 2019) dotyczących realizacji recept na substancje czynne stosowane w leczeniu cukrzycy. Uznano, że raportowane stosowania poszczególnych grup leków, opublikowane w raporcie NFZ, stanowią wiarygodny punkt wyjścia do dalszych oszacowań.”
- „Z uwagi na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych, spodziewane rozpowszechnienie leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przyjęto na podstawie danych wewnętrznych Wnioskodawcy. Założono stopniowe włączanie chorych do leczenia sitagliptyną, co odpowiadało naturalnemu procesowi propagacji technologii i daje wyniki bliższe obciążeniom obserwowanym w praktyce.”
- „Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie bezpośrednich kosztów medycznych, szczególnie istotnych z punktu widzenia płatnika, tj. kosztów terapii (koszty zakupu leków, koszty podania leków i koszty monitorowania leczenia) oraz kosztów zdarzeń niepożądanych.”
- „Pomimo przyjętych założeń o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie sitagliptyny oraz wybranych komparatorów w populacji chorych stosujących wcześniej pochodną sulfonylomocznika, metforminę z pochodną sulfonylomocznika lub insulinę w stałej dawce, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione w analizie w celu zachowania spójności. Pomimo uznania kosztów metforminy oraz pochodnych sulfonylomocznika (w populacji chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika) oraz kosztów podania i monitorowania cukrzycy (w populacji chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce) jako nieróżnicujących, zostały one przedstawione w analizie.”

- „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 sulfonilomocznika) dawkowanie insuliny bazowej przyjęto na podstawie badania LEAD-5 (Russel-Jones 2009), a pochodnych sulfonilomocznika na podstawie danych WHO. Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD).”
- „Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, zakładającą zmienność najbardziej istotnych parametrów. W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

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

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Wydatki płatnika publicznego w wariancie podstawowym - analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, zł

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

Tabela 47. Wydatki płatnika publicznego w wariancie podstawowym - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, zł

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

[REDACTED]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych sitagliptyny (Maysiglu) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Maysiglu (Maysiglu ChPL).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Maysiglu spowoduje [REDACTED] wydatków o [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] wydatków o [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy w perspektywie wspólnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

### Ograniczenia analizy wskazane przez Agencję:

- Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zidentyfikował następujące rozwiązania których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych:

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych.
2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych (redukcja liczby preparatów objętych grupą limitową, utworzenie nowej grupy limitowej, połączenie grup limitowych).
3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych.
4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych.
5. Zmiana poziomu odpłatności pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie: pacjentów (punkty 1, 2, 5), podmiotów odpowiedzialnych (punkt 2), obu wymienionych wyżej grup. Pozostałe zaproponowane rozwiązania prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej (lub zwiększenie poziomu odpłatności pacjenta), przy czym konsekwencje (wzrost kosztów tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie podmiotów odpowiedzialnych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty refundacji cetuksymabu i paliwizumabu oraz prognozowane oszczędności. Oszacowania wnioskodawca przeprowadził na podstawie komunikatów o refundacji za okres lipiec 2021 - czerwiec 2022.

Tabela 48. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności, zł

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 mies.	Kwota refundacji po redukcji cen	Oszczędności

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania sitagliptyny w rozpatrywanym wskazaniu refundacyjnym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.03.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „sitagliptin”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono<sup>22</sup> 9 rekomendacji pozytywnych i 4 negatywne. Rekomendacje dotyczyły innych niż wnioskowany, produktów leczniczych zawierających sitagliptynę, tj. Januvii i Xelevii.

Rekomendacje pozytywne (HAS 2021, CADTH 2010, SMC 2015, SMC 2010, SMC 2008, SMC 2007, AWMSG 2012, PBAC 2015b i PBAC 2008) dotyczyły stosowania sitagliptyny w ramach terapii dwulekowej (z metforminą lub sulfonylomocznikiem) lub trójlekowej (z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub z metforminą i insuliną). Dodatkowo w części rekomendacji pojawiał się zapis o zastosowaniu sitagliptyny w populacji pacjentów, u których dieta i wysiłek fizyczny są niewystarczające i u których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne wynikające z zastosowania sitagliptyny, takie jak: kontrolę glikemii i zmniejszenie stężenia HbA1c oraz na zbliżony koszt sitagliptyny w stosunku do komparatorów.

Rekomendacje negatywne odnosiły się do stosowania sitagliptyny w monoterapii dla dawki 100 mg oraz terapii dwulekowej z insuliną, z metforminą lub bez (HAS 2021, PBAC 2015a, PBAC 2015c, PBAC 2008). Negatywna rekomendacja PBAC z 2008 r. wynikała z ograniczeń metodologicznych analiz wnioskodawcy.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na: niską korzyść kliniczną, brak prawidłowego zdefiniowania potrzeby klinicznej i miejsca terapii oraz niepewną skuteczność kliniczną (w zakresie zmniejszenia średniej dobowej dawki insuliny).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla sitagliptyny

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2021*	<p>Ponowna ocena gliptyn (tu w odniesieniu wyłącznie do sitagliptyny).</p> <p><b>Rekomendacja pozytywna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dla sitagliptyny opinia za utrzymaniem refundacji ty ko w skojarzeniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi (terapia dwulekowa w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika lub terapia trójlekowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub z metforminą i insuliną).</li> <li>- pozytywna dla sitagliptyny w dawkach 25 mg i 50 mg u chorych na cukrzycę typu 2 z umiarkowaną, ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek</li> </ul> <p><b>Rekomendacja negatywna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- monoterapia (dawka 100 mg)</li> <li>- terapii dwulekowa z insuliną.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Umiarkowana korzyść kliniczna we wskazaniach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jako monoterapia u pacjentów z umiarkowaną, ciężką lub schyłkową chorobą nerek</li> </ul>

<sup>22</sup> W przypadku agencji niderlandzkiej i niemieckiej, odstąpiono od prezentacji ich rekomendacji, z uwagi na brak dokumentów w wersji angielskojęzycznej. Dodatkowo walijska agencja AWTTTC/AWMSG wykluczyła z oceny 5 wniosków dotyczących sitagliptyny (<https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-januvia1/>, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-januvia2/>, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-januvia3/>, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-januvia4/>, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-januvia5/> [dostęp: 02.03.2023])



Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jako monoterapia u pacjentów z umiarkowaną, ciężką lub schyłkową chorobą nerek tylko dla dawki 25 i 50 mg,</li> <li>- w terapii podwójnej z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika,</li> <li>- w terapii potrójnej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub z metforminą i insuliną.</li> </ul> <p>Niewystarczająca korzyść kliniczna we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii w dawce 100 mg,</li> <li>- w terapii podwójnej z insuliną.</li> </ul>
CADTH 2010	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</b></p> <p>Niniejsza rekomendacja zastępuje poprzednią negatywną rekomendację wydaną przez Kanadyjski Ekspertcki Komitet Doradczy ds. Leków (CEDAC) w dniu 18 czerwca 2008 roku<sup>23</sup>.</p> <p>CEDAC zaleca, aby sitagliptyna znalazła się na liście jako trzeci lek dodawany do metforminy i sulfonilomocznika u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glukozy z zastosowaniem metforminy i sulfonilomocznika oraz u których insulina nie jest opcją.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) W podwójnie zaślepionym badaniu RCT, u pacjentów z nieodpowiednią kontrolą glikemii leczonych sulfonilomocznikiem i metforminą, u których do leczenia dołączono sitagliptynę, uzyskano istotnie statystycznie większe zmniejszenie stężenia HbA1c, glukozy na czczo i glikemii poposiłkowej (2h) w porównaniu z pacjentami, u których do terapii dołączono placebo.</li> <li>2) Przy zaproponowanej cenie, dzienny koszt stosowania sitagliptyny jest wyższy niż dzienny koszt sulfonilomocznika, ale jest podobny lub niższy od dziennego kosztu rozyglitazonu.</li> </ol>
SMC 2015	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Sitagliptyna (Januvia) jest dopuszczona do stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie podlegające ocenie: leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glukozy u dorosłych jako dodatek do insuliny (z metforminą lub bez), gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stabilna dawka insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Sitagliptyna, w porównaniu z placebo, poprawiła kontrolę glikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których kontrola glikemii na schemacie zawierającym insulinę była niewystarczająca.</p> <p>SMC wcześniej zaakceptował sitagliptynę do stosowania w połączeniu z sulfonilomocznikiem (z metforminą lub bez), a także do ograniczonego stosowania z metforminą oraz jako monoterapię. Obecnie rozszerza to zalecenie o jej stosowanie w połączeniu z insuliną.</p>
SMC 2010	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</b></p> <p>Sitagliptyna (Januvia) jest dopuszczona do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie zarejestrowane podlegające ocenie: jako monoterapia, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których dieta i wysiłek fizyczny są niewystarczające i u których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.</p> <p>Ograniczenie SMC: do pacjentów, u których zarówno metformina, jak i sulfonilomocznik są niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Sitagliptyna spełniła zdefiniowane wcześniej kryterium „non-inferiority” względem metforminy w badaniu z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej.</p> <p>Wydaje się, że sitagliptyna ma minimalny wpływ na masę ciała.</p> <p>Ekonomiczne uzasadnienie zdrowotne zostało wykazane jedynie dla subpopulacji pacjentów w ramach zarejestrowanego wskazania.</p> <p>Wskazanie do stosowania sitagliptyny zostało ostatnio rozszerzone o stosowanie w ramach potrójnej terapii skojarzonej z metforminą i tiazolidynodionami oraz stosowanie jako terapii dodanej do insuliny. Wniosek producenta dotyczył jedynie stosowania sitagliptyny w monoterapii, dlatego SMC nie może zalecić stosowania sitagliptyny w połączeniu z metforminą plus tiazolidynodionami lub jako terapii dodanej do insuliny.</p>
SMC 2008	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Sitagliptyna (Januvia) jest dopuszczona do stosowania w ramach NHS Scotland dla pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z sulfonilomocznikiem, gdy dieta i wysiłek fizyczny oraz maksymalna tolerowana dawka samego sulfonilomocznika nie zapewniają odpowiedniej kontroli glukozy i gdy metformina jest niewłaściwa z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; lub w połączeniu z sulfonilomocznikiem i metforminą, gdy dieta i wysiłek fizyczny oraz podwójna terapia tymi środkami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>

<sup>23</sup> CEDAC wydał w 2008 roku rekomendację negatywną. Uzasadnienie: 1. Chociaż sitagliptyna w połączeniu z metforminą zmniejszyła stężenie glukozy we krwi i HbA1c w porównaniu z samą metforminą w badaniach krótkoterminowych, w randomizowanych badaniach kontrolowanych (RCT) nie badano wpływu sitagliptyny na żadne klinicznie ważne wyniki naczyniowe związane z cukrzycą; 2. Sitagliptyna nie jest zalecana u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania sitagliptyny jest niepewne, co ma kluczowe znaczenie, biorąc pod uwagę ostatnie obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania innych doustnych leków hipoglikemizujących; 3. Producent przedstawił poufną cenę sitagliptyny, która jest wyższa niż wiele alternatywnych doustnych leków hipoglikemizujących (leki z grupy sulfonilomoczników, pioglitazon, akarboza, repaglinid). Producent zaproponował, aby sitagliptyna znalazła się na listach leków z ograniczeniem do pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania leku z grupy sulfonilomoczników lub którzy nie tolerują tego leku. Nie ma jednak wystarczających informacji na temat skuteczności i efektywności kosztowej sitagliptyny u tych pacjentów i nie jest jasne, jakie byłoby jej miejsce w terapii w porównaniu z tańszymi alternatywnymi środkami (<https://www.cadth.ca/sitagliptin-phosphate>)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>Po dodaniu do sulfonilomocznika z metforminą lub bez niej, sitagliptyna miała umiarkowanie korzystny wpływ na poziom HbA1c. Sitagliptyna jest również dopuszczona do stosowania w połączeniu z lekami z grupy tiazolidynodionów.</p> <p>Wniosek producenta dotyczył wyłącznie stosowania sitagliptyny w połączeniu z sulfonilomocznikiem z metforminą lub bez niej. SMC nie może zalecić stosowania sitagliptyny w połączeniu z tiazolidynodionami.</p>
SMC 2007	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Sitagliptyna (Januvia) jest dopuszczona do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z metforminą, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz metformina nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Stosowanie ograniczone do pacjentów, u których dodanie sulfonilomocznika nie jest właściwe i stanowi alternatywę dla innych leków, takich jak tiazolidynodiony.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność, oceniana na podstawie pomiaru HbA1c, jest podobna do sulfonilomocznika i tiazolidynodionów dodawanych na tym etapie terapii. Wydaje się, że leczenie ma minimalny wpływ na masę ciała.</p>
AWMSG 2012	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Sitagliptyna (Januvia) tabletki 25 mg i 50 mg jest zalecana jako opcja do stosowania w ramach NHS Wales w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCl <math>\geq</math> 30 do &lt; 50 ml/min), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl &lt; 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagającą hemodializy lub dializy otrzewnowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak</p>
PBAC 2015a	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Ponowny wniosek o refundacji produktów Januvia, Janumet i Janumet XR w połączeniu z insuliną u pacjentów z cukrzycą typu 2, z metforminą lub bez.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC zwrócił uwagę na argumenty sponsora dotyczące różnic w projekcie badań P260 i Wilding. PBAC nie uznał, że argumenty te wspierałyby stanowisko, że porównanie pomiędzy P260 i Wilding powinno być pominięte w ocenie skuteczności klinicznej sitagliptyny w połączeniu z insuliną.</p>
PBAC 2015b	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Wniosek o umieszczenie w wykazie sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM) w ramach potrójnej terapii doustnej z metforminą (MET) i sulfonilomocznikiem (SU). We wniosku zwrócono się również z prośbą o wprowadzenie do obrotu preparatów sitagliptyny/MET, sitagliptyna/MET i sitagliptyna/MET XR w ramach potrójnej terapii doustnej z SUL.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendacja powstała na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z dapagliflozyną w połączeniu z MET i SUL.</p>
PBAC 2015c	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Wniosek miał na celu rozszerzenie wykazu PBS dla sitagliptyny, sitagliptyny+metforminy oraz sitagliptyna+metformina XR do wykazu wymaganego przez władze (uproszczonego) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) w połączeniu z insuliną, z metforminą lub bez.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC uznał, że potrzeba kliniczna i miejsce terapii nie są dobrze zdefiniowane, a skuteczność kliniczna (w zakresie zmniejszenia średniej dobowej dawki insuliny) była niepewna.</p>
PBAC 2008	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>PBAC zalecił umieszczenie sitagliptyny w wykazie PBS w leczeniu, w ramach podwójnej doustnej terapii skojarzonej z metforminą lub sulfonilomocznikiem, u pacjentów z cukrzycą typu 2, u którego HbA1c jest większa niż 7% przed rozpoczęciem podawania sitagliptyny, pomimo leczenia metforminą lub sulfonilomocznikiem i gdy połączenie metforminy i sulfonilomocznika jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendacja wydana na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów w stosunku do rozyglitazonu. PBAC zauważył, że dane potwierdzają twierdzenie, że sitagliptyna nie jest gorsza od rozyglitazonu pod względem skuteczności porównawczej mierzonej jako redukcja HbA1c.</p> <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>PBAC odrzucił wniosek o wpisanie sitagliptyny na listę PBS do stosowania w cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą, gdy samo leczenie metforminą nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii oraz przy braku przeciwwskazań lub nietolerancji sulfonilomocznika.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet zauważył, że akceptacja twierdzenia, iż leczenie sitagliptyną jest efektywne kosztowo w porównaniu z sulfonilomocznikiem, wymagałoby wcześniejszego zaakceptowania współczynnika trwałości (COD) jako ważnej miary, na podstawie której te dwa sposoby leczenia mogą być ekstrapolowane i porównane klinicznie. PBAC zauważył, że COD został opracowany do wykorzystania wyłącznie w modelu matematycznym i obecnie nie ma dowodów na to, że jest miarą istotną z klinicznego punktu widzenia.</p>
	<p>* w przypadku agencji HAS w zestawieniu uwzględniono wyłącznie ostatnią rekomendację stanowiącą zbiorczą ponowną ocenę wszystkich gliptyn.</p>

# 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.11.2022 r., znak PLR.4500.2114.2022.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 03.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Maysiglu (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., kod GTIN: 03838989721473

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

W dniu 05.01.2023 r., pismem znak OT.070.1.2022.JC.3, Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na liczbę skierowanych do Agencji zleceń. Dnia 13.01.2023 r. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 30.12.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.01.2023 r., znak OT.4230.14.2022.BLu.2. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 10.02.2023 r.

### Problem zdrowotny

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

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

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: metformina, acarbosum, glukagon, gliclazidum, glimepiridum, glipizidum canagliflozinum, dapagliflozinum, empagliflozinum, insulinum aspartamum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum, semaglutidum, dulaglutidum, insulinum glarginum + lixisenatidum sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum i vildagliptinum.

Wszystkie ww. produkty lecznicze są refundowane w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności 30%.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2021 roku największy udział w refundacji (rozumianej ilościowo na podstawie liczby pacjentów) miała metformina - 82%. Drugą technologią pod względem rozpowszechnienia jest grupa insulin, których udział oszacowano na 22%. Insuliny traktowano zbiorczo, do wspólnej grupy włączono insuliny długodziałające, krótkodziałające i inne. Pochodne sulfonilomocznika - glikazyd i glimepiryd łącznie osiągnęły 26%. Nowe technologie (glifozyny: kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, agoniści GLP-1: semaglutyd, dulaglutyd) łącznie uzyskały 4% populacji.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

#### SITA vs SUL

W badaniu Tamez-Pérez 2015 wykazano brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy stosowaniem sitagliptyny oraz pochodnej sulfonilomocznika w zakresie zmiany HbA1c (MD=0,37% [95%CI: -0,11; 0,85]) po 24 tygodniach leczenia. Również odsetki chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% po 24 tyg. leczenia nie różniły się istotnie między grupami (OR=0,77 [0,49; 1,21]). W zakresie zmiany masy ciała po 12 tyg. leczenia nie wykazano istotnych różnic pomiędzy stosowanymi terapiami (MD=-0,676, p=ns).

#### SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących sitagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania analizowanych terapii wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo).

Analiza skuteczności SITA w porównaniu z INS GLA jako terapii dodanych do MET+SUL na podstawie porównania pośredniego wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami SITA+SUL±MET oraz INS+SUL±MET w redukcji HbA1c (MD=0,07% [95%CI: -0,21; 0,35]);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych leczonych insuliną glargine uzyskał HbA1c<7,0% w porównaniu z chorymi leczonymi sitagliptyną (OR= 9,24 [95%CI: 1,38; 61,66]);
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG po stosowaniu sitagliptyny niż insuliny glargine (MD=22,53 mg/dl [95%CI: 8,51; 36,55]);
- brak istotnej statystycznie różnicy w zmianie masy ciała pomiędzy grupami (MD=0,77 kg [95%CI: -0,85; 2,39]).

#### SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET

Jako komparator dla stosowania SITA+INS(±MET) wnioskodawca wskazał intensyfikację leczenia insuliną (±MET), jednak nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących sitagliptynę do intensyfikacji insulinoterapii. W AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badań przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których „ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną (ze względu na dostosowywanie/modyfikację dawki insuliny)”.

Dla części wyników badań Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 przeprowadzono metaanalizę. Zgodnie z wynikami odnotowano:

- istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c w grupie SITA niż w PLA (MD=-0,50% [95%CI: -0,70; -0,30]);
- istotnie statystycznie większy odsetek chorych osiągających HbA1c <7% w grupie sitagliptyny niż w grupie placebo (OR=2,51 [95%CI: 1,85; 3,40], RD=0,13 [95%CI: 0,09; 0,17]);
- istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie SITA w porównaniu do PLA w badaniu Mathieu 2015 (MD=-0,60 mmol/l [95%CI: -1,03; -0,17]) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=-15,00 mg/dl [95%CI: -22,49; -7,51]);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie zmiany masy ciała w badaniu Mathieu 2015 (MD=0,3 kg [95%CI: -0,8; 0,2]) i w badaniu Vilsbøll 2010 (MD=0,00 kg [95%CI: -0,47; 0,47]);
- istotnie statystycznie mniejszy wzrost dobowej dawki insuliny w grupie chorych przyjmujących jednocześnie sitagliptynę w porównaniu do placebo w badaniu Mathieu 2015 (MD=-4,8 [95%CI: -8,37; -1,23]).

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### SITA vs SUL

W badaniu Tamez-Pérez 2015 wykazano na istotnie statystycznie rzadsze występowanie hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii w grupie stosującej SITA niż w grupie leczonej SUL (odpowiednio: OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,40]; OR=0,06 [0,003; 0,99]). Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ciężkich AEs.

#### SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL

Analiza skuteczności sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do MET i SUL na podstawie porównania pośredniego wykazała, że nie ma istotnie statystycznych różnic pomiędzy porównywalnymi schematami leczenia w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (jakichkolwiek, ciężkich

i prowadzących do przerwania leczenia), w tym hipoglikemii, hipoglikemii ciężkiej, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, biegunki, nudności i wymiotów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

#### SITA+INS±MET vs PLA+INS±MET

Wyniki włączonych badań wskazują na:

- istotnie statystycznie większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie SITA+MET±INS niż w grupie PLA+MET±INS (OR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98]) w badaniu Vilsbøll 2010, co jednak nie zostało potwierdzone w badaniu Mathieu 2015, gdzie nie odnotowano znaczących różnic między grupami (OR=0,79 [0,57; 1,10]),
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie chorych leczonych SITA w porównaniu do PLA (OR=0,60 [95%CI: 0,40; 0,90]) oraz w badaniu Vilsbøll 2010 istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie badanej, niż kontrolnej (OR=1,99 [95%CI: 1,21; 3,27]).
- w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą w grupie SITA niż w grupie PLA częstość występowania hipoglikemii (OR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,70]) i hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 [95%CI: 0,32; 0,84]),
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania hipoglikemii objawowej, tj. w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą w grupie SITA niż w grupie PLA częstość występowania hipoglikemii objawowej (OR=0,58 [95%CI: 0,41; 0,81]) oraz w badaniu Vilsbøll 2010 istotnie statystycznie większą częstość występowania hipoglikemii objawowej w grupie chorych leczonych SITA w porównaniu do PLA (OR=2,16 [95%CI: 1,30; 3,59]),
- nieistotne statystycznie różnice między ocenianymi grupami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz występowania ciężkiej hipoglikemii.

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Maysiglu (sitagliptyna) w postaci tabletek w leczeniu pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii:

- w monoterapii – gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji
- w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - metforminą, gdy stosowanie metforminy nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii;
  - pochodną sulfonilomocznika, gdy stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:
  - pochodną sulfonilomocznika i metforminą, gdy stosowanie tych produktów nie wystarcza do odpowiedniej kontroli glikemii;
- w insulinoterapii (z metforminą lub bez), gdy stała dawka insuliny nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny, tj. „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 HbA<sub>1c</sub>>7% przez co najmniej 3 miesiące” (obwieszczenie MZ).

Wskazanie wnioskowane jest również węższe niż rejestracyjne, ponieważ nie uwzględnia populacji chorych po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitorów PPAR $\gamma$ .

W związku z wynikami AKL w opinii analityków Agencji mają miejsce następujące okoliczności prawne:

- w przypadku porównania SITA vs SUL **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji (przedstawiono randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na lepszą skuteczność technologii wnioskowanej);
- odnaleziona publikacja Mathieu 2015 pozwala na stwierdzenie, iż dla porównania z intensyfikacją insulinoterapii (SITA+INS±MET vs INS±MET) **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji.
- w przypadku pozostałych porównań **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Dla celów analizy przyjęto techniki:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) – w przypadku I linii leczenia,

- analizy minimalizacji kosztów – dla pozostałych linii leczenia.

W opinii Agencji w przypadku porównania w II linii w schemacie SITA+SUL vs INS+SUL zastosowanie techniki analizy minimalizacji kosztów nie jest uzasadnione ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających tożsamy (czy też zbliżony) skuteczność analizowanych schematów terapeutycznych. Dodatkowo, ze względu na dowody naukowe odnalezione dla porównania z intensyfikacją insulinoaterapii (SITA+INS+/-MET vs INS+/-MET) wskazuje się na zasadność przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności (na podstawie publikacji Mathieu 2015).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent).

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami w przypadku I linii leczenia współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted] zł/QALY, co jest wartością [redacted] progu opłacalności (175 296 zł).

W przypadku oszacowań dalszych linii leczenia stwierdzono następujące roczne różnice w kosztach:

- II linia leczenia (vs INS) – [redacted] zł,
- III linia leczenia (vs INS) – [redacted] zł,
- porównanie z intensyfikacją insulinoaterapii – [redacted] zł.

W związku z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa dla leków DPP-4 (258.0), do której kwalifikuje się wnioskowana technologia.

Analiza wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- wynikami przedstawionej analizy klinicznej, w ramach której nie przedstawiono dowodów skuteczności względem (planowej) intensyfikacji insulinoaterapii.
- brakiem porównania z technologiami opcjonalnymi – akarbozą w pełnym zakresie wskazań oraz z SGLT-2, GLP-1 we wskazaniach aktualnie refundowanych (w szczególności III i dalsze linie leczenia).
- przyjętymi danymi wejściowymi dot. użyteczności stanów zdrowia, a także częstotliwością zdarzeń oraz profilem zdarzeń niepożądanych przyjętym na rzecz przeprowadzonej analizy.
- uproszczoną strukturą modelu, która nie odwzorowuje przebiegu leczenia cukrzycy, w tym:
  - nie uwzględniono czasu do włączenia kolejnej terapii/ zamiany leczenia;
  - nie uwzględniono szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym wtórnych, związanych z niewłaściwie kontrolowaną glikemią;
  - nie uwzględniono charakterystyki wejściowej modelowanej populacji (różna skuteczność terapii).

Wskazane wyżej ograniczenia mają istotny wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii, o niejasnym kierunku zmian

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Maysiglu spowoduje [redacted] wydatków o [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] wydatków o [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy w perspektywie wspólnej.

Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

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

Rekomendacje pozytywne (HAS 2021, CADTH 2010, SMC 2015, SMC 2010, SMC 2008, SMC 2007, AWMSG 2012, PBAC 2015b i PBAC 2008) dotyczyły stosowania sitagliptyny w ramach terapii dwulekowej (z metforminą lub sulfonylomocznikiem) lub trójlekowej (z metforminą i pochodną sulfonylomocznika lub z metforminą i insuliną).

Dodatkowo w części rekomendacji pojawia się zapis o zastosowaniu sitagliptyny w populacji pacjentów, u których dieta i wysiłek fizyczny są niewystarczające i u których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne wynikające z zastosowania sitagliptyny, takie jak: kontrolę glikemii i zmniejszenie stężenia HbA1c oraz na zbliżony koszt sitagliptyny w stosunku do komparatorów.

Rekomendacje negatywne odnosiły się do stosowania sitagliptyny w monoterapii dla dawki 100 mg oraz terapii dwulekowej z insuliną, z metforminą lub bez (HAS 2021, PBAC 2015a, PBAC 2015c, PBAC 2008). Negatywna rekomendacja PBAC z 2008 r. wynikała z ograniczeń metodologicznych analiz wnioskodawcy.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na: niską korzyść kliniczną, brak prawidłowego zdefiniowania potrzeby klinicznej i miejsca terapii oraz niepewną skuteczność kliniczną (w zakresie zmniejszenia średniej dobowej dawki insuliny).

Rekomendacje dotyczyły innych niż wnioskowany, produktów leczniczych zawierających sitagliptynę, tj. Januvii i Xelevii.



## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Analiza kliniczna</b>		
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)	NIE	Nie uwzględniono takich komparatorów jak: akarboza, leki z grup: SGLT2 oraz GLP-1 (szczegóły w rozdz. 3.6. niniejszej AWA)
<b>Analiza ekonomiczna</b>		
1) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (konsekwentnie analizy wrażliwości) (§ 5 ust. 1 oraz ust. 2 pkt 1, 5 oraz 6 Rozporządzenia) a) W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono oceny efektywności kosztowej względem refundowanych na dzień złożenia wniosku komparatorów, tj. akarbozy, SGLT2 oraz GLP-1 (patrz uwaga do § 4. ust. 3 pkt 1) b) W niniejszym punkcie wskazano na nieściśności treści raportu – szczegóły w AX Wnioskodawcy c) Pominięto istotną populację, tzn. u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, po monoterapii sitagliptyną oraz skojarzeniu dwulekowym terapii z sulfonylomocznikiem możliwe jest dołączenie kolejnych technologii – SGLT2 oraz GLP-1 (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym tych technologii), natomiast uwzględniono jedynie porównanie z insuliną bazową (lub skojarzenie insuliny i metforminy), d) Liczba parametrów uwzględniona w deterministycznej analizie wrażliwości jest bardzo mała – 1 scenariusz analizy dla porównań w CMA (w tym brak analizy wrażliwości dla porównania z intensyfikacją leczenia) i 5 scenariuszy porównań w CUA jest liczbą niepozwalającą na określenie stabilności wyników przedstawionych w AE wnioskodawcy. Proszę o uwzględnienie dodatkowych, alternatywnych scenariuszy analizy wrażliwości, przykładowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawkowania insuliny – bazowej oraz w ramach intensyfikacji;</li> <li>• dawkowania metforminy (u pacjentów spełniających kryteria);</li> <li>• adherence/compliance;</li> <li>• masa ciała / BMI na podstawie polskich danych epidemiologicznych/ badań lokalnych;</li> </ul> lokalne dane dot. użyteczności stanów zdrowia.	a) NIE b) TAK c) NIE d) TAK	<p style="text-align: center;"><u>Komentarz do pkt. a i c</u></p> <p>Wnioskodawca nie uzupełnił analiz o wskazane komparatory, w tym o analizę w subpopulacjach, dla których właściwymi komparatorami są wskazane technologie lekowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Komentarz do pkt. b</u></p> <p>Wnioskodawca wyjaśnił w adekwatny sposób stwierdzone niezgodności.</p> <p style="text-align: center;"><u>Komentarz do pkt. d</u></p> <p>Wnioskodawca uzupełnił analizę o dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości</p>
Dokument elektroniczny zawiera błędy uniemożliwiające weryfikację wszystkich kalkulacji przeprowadzonych w analizie. (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)	?	Część problemów z funkcjonowaniem modelu zostało naprawione, jednakże w dalszym ciągu jego funkcjonowanie nie było poprawne (wykres CEAC).
Analiza nie zawiera oszacowania urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii w przypadku zachodzenia art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia)	TAK	Uzupełniono analizy o oszacowanie UCZ
W ramach analizy pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)	NIE	Analizy nie zostały uzupełnione we wskazanym zakresie
Horyzont analizy nie jest właściwy dla problemu zdrowotnego (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia)	NIE	Nie zaktualizowano horyzontu analizy zgodnie z ocenianym problemem zdrowotnym (choroba przewlekła)

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Analiza wpływu na budżet</b>		
<p>1. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W analizie wpływu na budżet w szacowaniu liczebności docelowej uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS (+INS/+MET), natomiast <b>nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 3.2.2 BIA Wnioskodawcy).</b></p> <p>Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i refundacyjnym sitagliptyną jest wskazana w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, zatem ta populacja powinna zostać uwzględniona w szacowaniach rocznej liczebności populacji docelowej. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i refundacyjnym sitagliptyną stosowana jest w dwuskładnikowej i trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR), tj. tiazolidynodionem: SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET, zatem te populacje powinny zostać uwzględnione w szacowaniach rocznej liczebności populacji docelowej.</p> <p>2. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W analizie wpływu na budżet w szacowaniu docelowej liczby pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 3.2.4. BIA wnioskodawcy).”</p> <p>3. BIA nie zawiera oszacowania <u>aktualnych rocznych wydatków</u> podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca wskazał, że „sitagliptyną (Maysiglu) nie jest finansowana przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 zł” (rozdz. 3.11 BIA Wnioskodawcy). Jak już wcześniej podkreślono, na podstawie Obwieszczenia MZ sitagliptyną jest finansowana w doustnej terapii, w określonym zakresie wskazań.</p> <p>W analizie wpływu na budżet w szacowaniu liczebności docelowej uwzględniono populację w I linii leczenia (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku</p>	NIE	<p><b>Uzasadnienie wnioskodawcy:</b> Sitagliptyna, w tym lek Maysiglu, obecnie jest refundowana po nieskuteczności metforminy, w związku z czym terapia dwulekowa SITA+MET nie była przedmiotem analizy.</p> <p>W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPARy) 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 - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [redacted] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonylomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [redacted] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonylomocznika łącznie<sup>24</sup> (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019 wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozdz. 3.3), nie przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.</p> <p>Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.</p>

<sup>24</sup> Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonylomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>refundacyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 3.2.2 BIA Wnioskodawcy).</p> <p>4. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków w scenariuszu istniejącym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono wydatków dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET. Jak już wcześniej podkreślono, na podstawie Obwieszczenia MZ, sitagliptyną jest finansowana w doustnej terapii, w określonym zakresie wskazań. Wskazano, że wydatki w populacji SITA+MET wynoszą 0 zł w scenariuszu istniejącym (rozdz. 4 i 5 BIA Wnioskodawcy). <b>W ramach analizy wpływu na budżet nie przeprowadzono oszacowań względem refundowanych na dzień złożenia wniosku komparatorów, tj. akarbozą, SGLT2 oraz GLP-1. Tym samym pominięto istotną populację, tzn. u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, po monoterapii sitagliptyną oraz skojarzeniu dwulekowym terapii z sulfonilomocznikiem możliwe jest dołączenie kolejnych technologii – SGLT2 oraz GLP-1 (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym tych technologii).</b></p> <p>5. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków ponoszonych na pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 4. i 5. BIA).</p> <p>6. BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków inkrementalnych ponoszonych na pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 4. i 5. BIA).</p>		

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>7. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca wskazał, że „sitagliptyna (Maysiglu) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ). Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce” (rozdz. 3.2.3. BIA wnioskodawcy). Tymczasem, sitagliptyną była w tym czasie refundowana, w postaci produktu leczniczego Januvia. Na podstawie Obwieszczenia MZ sitagliptyna jest finansowana w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą SITA+MET: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c&gt;7% (przez co najmniej 3 miesiące). W scenariuszu istniejącym w BIA, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach, nie uwzględniono istniejącego wskazania refundacyjnego w populacji pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą SITA+MET.</p>	NIE	<p><b>Uzasadnienie wnioskodawcy:</b> W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań dla populacji, w której oceniana technologia (sitagliptyna) jest refundowana, ponieważ na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych danych sprzedażowych, dotyczących sprzedaży sitagliptyny, gdyż jej refundację rozpoczęto dnia 1 września 2022 r. (informacje o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–wrzesień 2022 r. dostępne są dopiero od dnia 02.12.2022 r.). Pomijając wyżej nadmieniony fakt, zgodnie z aktualnie dostępnymi danymi sprzedażowymi (za okres wrzesień–listopad 2022 r.; DGL styczeń–listopad 2022) sitagliptynę stosuje obecnie 5 505 chorych (sitagliptynę w połączeniu z metforminą – 3 416 chorych). Dane te dotyczą jednak sitagliptyny refundowanej jedynie we wskazaniu w terapii skojarzonej z metforminą, które nie jest przedmiotem niniejszej analizy. Z uwagi na to, uwzględnienie dostępnych danych sprzedażowych sitagliptyny w scenariuszu istniejącym jest niezasadne.</p>
<p>8. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania , o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków minimalnych i maksymalnych ponoszonych na pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS+(INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPAR<math>\alpha</math> oraz SITA+PPAR<math>\alpha</math>+MET (rozdz. 4. i 5. BIA wnioskodawcy). Liczba parametrów uwzględniona w analizie wrażliwości jest bardzo mała – 3 scenariusze (koszt insuliny bazowej, koszt pochodnej sulfonilomocznika, DDD pochodnych sulfonilomocznika – I linia leczenia). Jest to liczba utrudniająca określenie stabilności wyników przedstawionych w BIA wnioskodawcy. Proszę o uwzględnienie dodatkowych, alternatywnych scenariuszy analizy wrażliwości, przykładowo: udziały w rynku; dawkowania substancji (insuliny – bazowej oraz w ramach intensyfikacji; metforminy u pacjentów spełniających kryteria), adherence/compliance; masa ciała/BMI na podstawie polskich danych epidemiologicznych/badań lokalnych; sposób oszacowania założeń, na podstawie których dokonano oszacowania wielkości populacji docelowej.</p>	?	<p><b>Uzasadnienie wnioskodawcy:</b> W ramach analizy wpływu na budżet testowano dodatkowo wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 4),</li> <li>• dawkę insuliny bazowej powiększoną o 10% (SA 5),</li> <li>• dawkę insuliny bazowej pomniejszoną o 10% (SA 6).</li> <li>• dawkę insuliny powiększoną o 10% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 7),</li> <li>• dawkę insuliny pomniejszoną o 5% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 8).</li> </ul> <p>Udziały w rynku testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. W subpopulacjach chorych leczonych metforminą (SITA+SU+MET i SITA+INS<math>\pm</math>MET) założono taką samą dawkę metforminy w obu ramionach, skutkując zerową różnicą pomiędzy scenariuszami bez względu na przyjętą dawkę. Dla pozostałych przykładów, tj. adherence/compliance i masa ciała/BMI nie zidentyfikowano wiarygodnych danych.</p> <p><b>Komentarz:</b> Wnioskodawca uwzględnił rozpowszechnienie technologii w ramach wariantu podstawowego, minimalnego i maksymalnego w celu oszacowania liczby chorych kwalifikujących się do leczenia inhbitorami DPP-4.</p>
<p>9. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W uzasadnieniu grupy limitowej wskazano, że „sitagliptyną (Maysiglu) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ)” (rozdz. 2 BIA Wnioskodawcy). Jak już wcześniej podkreślono, na podstawie Obwieszczenia MZ sitagliptyną jest finansowana w doustnej terapii, w określonym zakresie wskazań. W założeniach dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej przyjęto, że „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</p>	TAK	<p><b>Uzasadnienie wnioskodawcy:</b> Jak już wcześniej wskazano w odpowiedzi do Uwagi 1 (rozdz. 1.1.) na że środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej”, miał na celu ukazanie sytuacji refundacyjnej jedynie w odniesieniu do preparatu Maysiglu, a nie innych preparatów zawierających sitagliptynę, co na dzień złożenia wniosku było zgodne z prawdą, ponieważ preparat Maysiglu pojawił się na liście leków refundowanych dopiero od dnia 1 stycznia 2023 r. (Obwieszczenie MZ).</p> <p>Sitagliptyna jest lekiem, a więc w założeniach dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej przyjęto tylko pierwszą część zapisu ustawy refundacyjnej, tj. „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową a bo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania”. Druga część akapitu uwzględniająca fragment o „podobnej skuteczności” dotyczy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.</p> <p>Sitagliptyna należy do inhibitorów DPP-4, które mają już dedykowaną grupę limitową 258.0 Doustne leki</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności. (Ustawa refundacyjna 2011).” Przyjęto założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie sitagliptyny oraz wybranych komparatorów w populacji chorych stosujących wcześniej pochodną sulfonilomocznika, metforminę z pochodną sulfonilomocznika lub insulinę w stałej dawce (rozdz. 9 BIA wnioskodawcy), jednakże nie wskazano wszystkich badań, na podstawie których dokonano powyższego założenia. Wskazano, że na podstawie wyników Analizy klinicznej, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika 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 HbA1c jest zbliżona (rozdz. 3.6 BIA wnioskodawcy). Nie wskazano jednak na podstawie których badań dokonano powyższego założenia.</p>		<p>przeciwcukrzycowe – inh bityory DPP-4, w związku z czym naturalne było wnioskowanie o kwalifikację do tej grupy limitowej. Pomimo braku porównania sitagliptyny z innymi lekami z grupy inhibitorów DPP-4, założenie o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania uzasadnia już sama przynależność do tej samej klasy leków, co potwierdzają wytyczne kliniczne, w tym PTD 2022, oraz publikacje naukowe opisujące inh bityory DPP-4 łącznie (np. opracowania wtórne, rozdz. 4.1 Analizy klinicznej) oraz Minister Zdrowia tworząc wspólną grupę limitową dla inh bitorów DPP-4.</p> <p>Założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie sitagliptyny oraz wybranych komparatorów w populacji chorych stosujących wcześniej pochodną sulfonilomocznika, metforminę z pochodną sulfonilomocznika lub insulinę w stałej dawce przyjęto na podstawie wyników Analizy klinicznej, tj. badań Hermansen 2007, Moses 2016, LEAD-5 (Russel-Jones 2009), Mathieu 2015, Vilsbøll 2010 – referencje w odpowiedzi do uwagi 21 (rozdz. 5.2 <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b>) i Bibliografii.</p> <p>Wniosek o zbliżonej skuteczności sitagliptyny i pochodnej sulfonilomocznika w zakresie zmiany poziomu HbA1c u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo diety i aktywności fizycznej (rozdz. 3.6 BIA wnioskodawcy) sformułowano na podstawie wyników badania Tamez-Pérez 2015 (rozdz. 5.1.1 Analizy klinicznej) – referencje w odpowiedzi do uwagi 21 (rozdz.5.2) i Bibliografii.</p>

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Dicembrini 2020	Dicembrini I, et al. Risk of cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Diabetol</i> 2020; 57(6):689-96.
Hermansen 2007	Hermansen K, 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. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2007; 9(5): 733-745.
Jia 2019	Jia Y, et al. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Obes Rev</i> 2019; 20(1):1-12.
LEAD-5	Russell-Jones D, et al. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> 2009; 52(10):2046-55.
Mathieu 2015	Mathieu, C., et al., A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. <i>Diabetes Ther</i> 2015; 6(2): 127-142.
Moses 2016	Moses RG, 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. <i>J Diabetes</i> 2016; 8(5): 701-711.
Tamez-Pérez 2015	Tamez-Pérez HE, et al. Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. <i>Rev Med Inst Mex Seguro Soc</i> , 2015, 53(2): 142-148. Tamez-Pérez H. E. et al., Eficacia y seguridad de glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. <i>Rev Med Inst Mex Seguro Soc</i> , 2015, 53(2):142-8.
Vilsbøll 2010	Vilsbøll T, et al., Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2010; 12(2): 167-177.
Wang 2019	Wang N, et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Metab Syndr Obes: Targets Ther</i> , 2019; 12: 1513-26.
Yang 2020	Yang J, et al., Effect of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Used in Combination with Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic review and Meta-analysis. <i>Diabetes Ther</i> 2020; 11(10): 2371-2382.
Yang 2021	Yang W, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment and the risk of bullous pemphigoid and skin-related adverse events: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Metab Res Rev</i> 2021, 37(3).

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ADA 2023	El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes - 2023. <i>Diabetes Care</i> 2023;46(Suppl. 1):S140–S157
ADA-EASD 2022	Davies JM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> (2022) 65:1925–1966. <a href="https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2">https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2</a>
AWMSG 2012	<a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-januvia/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-januvia/</a> [dostęp: 02.03.2023].
CADTH 2010	<a href="https://www.cadth.ca/sitagliptin-phosphate-0">https://www.cadth.ca/sitagliptin-phosphate-0</a> [dostęp: 02.03.2023].
HAS 2021	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19183_GLIPTINES_PIC_REEV_AvisDef_CTEVAL520.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19183_GLIPTINES_PIC_REEV_AvisDef_CTEVAL520.pdf</a> [dostęp: 02.03.2023].
NICE 2015/2022	Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2 December 2015. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng28">www.nice.org.uk/guidance/ng28</a> [dostęp: 02.03.2023].
PBAC 2008	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-sitagliptin-mar08.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-sitagliptin-mar08.pdf</a> [dostęp: 02.03.2023].
PBAC 2015a	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/sitagliptin-psd-november-2015.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/sitagliptin-psd-november-2015.pdf</a> [dostęp: 02.03.2023].
PBAC 2015b	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/sitagliptin-psd-july-2015.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/sitagliptin-psd-july-2015.pdf</a> [dostęp: 02.03.2023].
PBAC 2015c	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/sitagliptin-psd2-july-2015.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/sitagliptin-psd2-july-2015.pdf</a> [dostęp: 02.03.2023].
PTD 2022	Czupryniak L, Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Curr Top Diabetes</i> , 2022; 2 (1): 1–134. <a href="https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf">https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf</a> [dostęp: 02.03.2023].
SMC 2007	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sitagliptin-januvia-fullsubmission-40807/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sitagliptin-januvia-fullsubmission-40807/</a>
SMC 2008	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2307/sitagliptin_januvia_final_september_2008doc_for_website_e.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2307/sitagliptin_januvia_final_september_2008doc_for_website_e.pdf</a>

SMC 2010	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2308/sitagliptin_januvia_final_june_2010.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2308/sitagliptin_januvia_final_june_2010.pdf</a>
SMC 2015	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2305/sitagliptin_januvia_final_august_2015_amend_020915_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2305/sitagliptin_januvia_final_august_2015_amend_020915_for_website.pdf</a>

**Pozostałe publikacje**

Beaudet 2014	Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. <i>Value in Health</i> . 2014;17(4):462–70.
ChPL Lek Maysiglu	Charakterystyka Produktu Leczniczego Maysiglu (10.2022)
Cavero-Redondo 2017	Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Vizcaino V. Glycated haemoglobin A1C as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: A systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> . 2017;7(7).
DGL 2022	Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń – listopad 2022 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8341.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8341.html</a> [dostęp: 07.02.2023 r.]
Eeg-Olofsson 2010	Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson A-M, Gudbjörnsdóttir S, et al. New aspects of hba1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). <i>Journal of Internal Medicine</i> . 2010;268(5):471–82.
Ericsson 2013	Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2013;16(12):1442–52.
Evans 2014	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. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2014;16(4):366–75.
Fenwick 2004	Fenwick, E. and O'Brien, B.J., Briggs, A. Cost-effectiveness acceptability curves - facts, fallacies and frequently asked questions. <i>Health Economics</i> 2004;13(5):pp. 405-415
Fichna 2012	Fichna P, Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Koblak T, Krętowski A, et al. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insulin analogowch Novo Nordisk z preparatami insulin ludzkiej na podstawie dowodów Evidence Based Medicine (EBM). <i>Diabetologia Kliniczna</i> . 2012;1(3):121-5
Fichna 2013	Fichna P, Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Koblak T, Krętowski A, et al. Wskazówki dotyczące stosowania analogów insulin firmy Novo Nordisk u pacjentów z cukrzycą typu 2. <i>Diabetologia Kliniczna</i> . 2013;2(4):150-7
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. Valuation of EQ-5D health states in Poland: First TTO-based social value set in central and Eastern Europe. <i>Value in Health</i> . 2010;13(2):289–97.
Gough 2013	Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ML once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2013;36(9):2536–42.
Ko 2022	Ko JH, Kim TN. Type 2 diabetes remission with significant weight loss: Definition and evidence-based interventions. <i>Journal of Obesity &amp; Metabolic Syndrome</i> . 2022;31(2):123–33.
Lind 2019	Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HBA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based Cohort Study. <i>BMJ</i> . 2019;:i4894.
Onishi 2013	Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: 26-week, randomized, controlled Pan-Asian, treat-to-target trial. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> . 2013;4(6):605–12.
Ratner 2013	Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2012;15(2):175–84.
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. <i>Int J Obes (Lond)</i> . 2013 Aug;37(8):1135-9.
Turicchi 2020	Turicchi J, O'Driscoll R, Horgan G, Duarte C, Palmeira AL, Larsen SC, et al. Weekly, seasonal and holiday body weight fluctuation patterns among individuals engaged in a European multi-centre behavioural weight loss maintenance intervention. <i>PLOS ONE</i> . 2020;15(4).
Valensi 2015	Valensi P, de Pouvourville G, Benard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The Odyssee Observational Study. <i>Diabetes &amp; Metabolism</i> . 2015;41(3):231–8.
Zinman 2012	Zinman B, Philis-Tsimkas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). <i>Diabetes Care</i> . 2012;36(12):2464–71.
Zozulińska-Ziółkiewicz 2016	Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wolnik B, Wender-Ożegowska E, Małecki M, Krętowski A, Koblak T, et al. Compliance in diabetes — target or way to success? <i>Clinical Diabetology</i> . 2016;5(1):32–9.
Zrubka 2019	Zrubka Z, Golicki D, Prevollnik-Rupel V, Baji P, Rencz F, Brodsky V, et al. Towards a central-Eastern European EQ-5D-3L population norm: Comparing data from Hungarian, Polish and Slovenian Population Studies. <i>The European Journal of Health Economics</i> . 2019;20(S1):141–54.

## 13. Załączniki

- Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych w cukrzycy typu 2 (grupy limitowe uwzględnione w rozdziale 3.5) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> - dostęp: 06.03.2023 r.)