

Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

1	Komparatory	3
1.1	Uwaga 1.....	3
2	Interwencja	4
2.1	Uwaga 2.....	4
3	Populacja	5
3.1	Uwaga 3.....	5
3.2	Uwaga 4.....	5
4	Analiza ekonomiczna (AE)	6
4.1	Uwaga 5.....	6
4.2	Uwaga 6.....	7
5	Analiza wpływu na budżet (BIA)	8
5.1	Uwaga 7.....	8
5.2	Uwaga 8.....	9
6	Dodatkowe uwagi	10
6.1	Uwaga 9.....	10
7	Aneks	11
7.1	Analiza kliniczna	11
7.1.1	Dodatkowe komparatory	11
7.1.2	Dodatkowe porównania	12
7.1.3	Nowy diagram PRISMA.....	14
7.1.4	Dodatkowe komunikaty bezpieczeństwa	16
7.2	Model ekonomiczny	16
7.2.1	Analiza ekonomiczna	17
7.2.2	Analiza wpływu na budżet.....	29
	Spis tabel	44
	Spis rycin	46
	Bibliografia	47

1 Komparatory

1.1 Uwaga 1

Uwaga:

W populacji pacjentów stosujących SUL+MET (pochodna sulfonilomocznika + metformina) wnioskodawca przedstawił porównanie sitagliptyna (SITA)+SUL+MET vs. insulina bazowa (INS)+SUL+MET. Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +SUL+MET oraz inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +SUL+MET (§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3-6. **Rozporządzenia**). Zgodnie z aktualnym brzmieniem § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia należy przedstawić porównania z „refundowanymi technologiami opcjonalnymi”. Porównanie z jednym, wybranym refundowanym komparatorem nie jest wystarczające do spełniania wymagań minimalnych.

Odpowiedź:

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, przy czym zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (AOTMiT 2016).

Leki należące do agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 finansowane są ze środków publicznych w Polsce w bardzo ściśle określonej populacji, tj. u chorych z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5$ %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² (tylko agoniści GLP-1) 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 (2 w przypadku agonistów GLP-1) lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość (tylko flozyny). Wskazania refundacyjne dla agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 są znacznie węższe niż analizowane wskazanie, a co za tym idzie, jest mało prawdopodobne, aby leki te były zastępowane przez sitagliptynę po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej. W związku z całkowicie odmiennym profilem docelowego pacjenta, **agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla sitagliptyny**. Najbardziej prawdopodobny scenariusz przewiduje wejście sitagliptyny na rynek w analizowanym wskazaniu kosztem insuliny bazowej. Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym wytyczne kliniczne, dostępność refundowanych opcji terapeutycznych oraz przytoczone powyżej argumenty, jako jedyny realny (najbardziej odpowiedni) komparator dla analizowanego wskazania (tj. po nieskuteczności SUL+MET) przyjęto **insulinę bazową** (patrz: APD Maymeti).

2 Interwencja

2.1 Uwaga 2

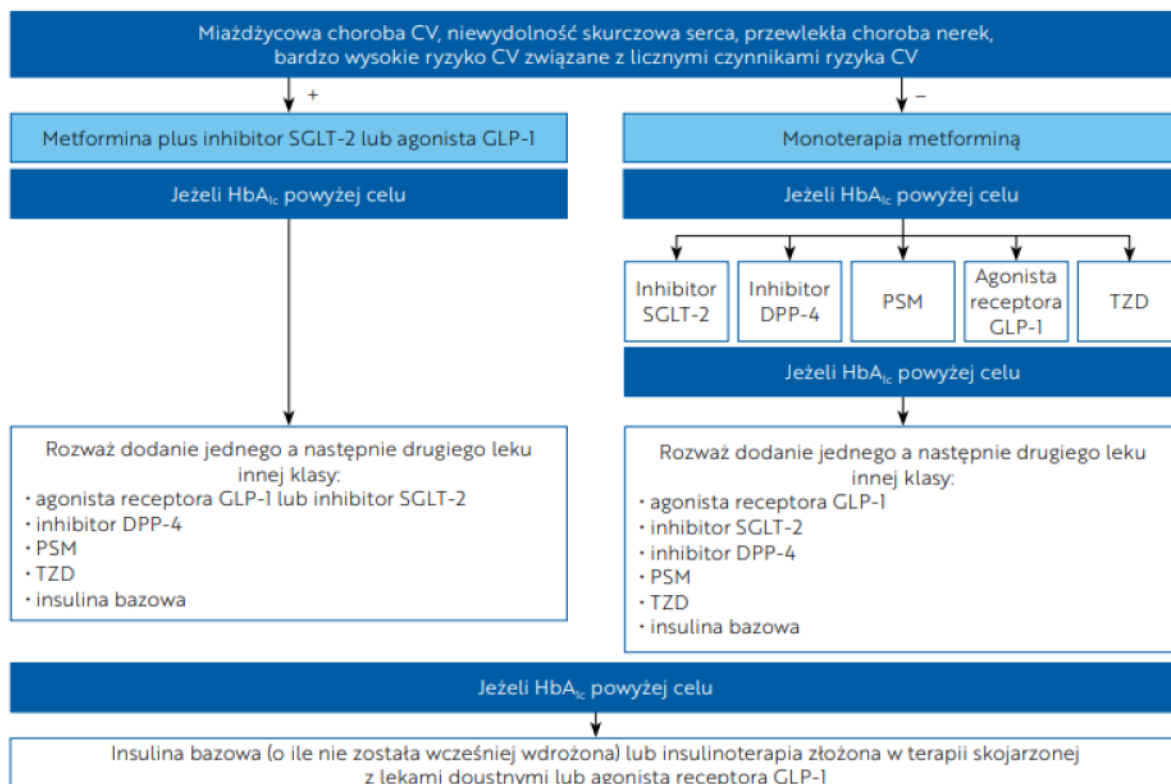
Uwaga:

W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że interwencją będzie SITA+SUL+MET, a komparatorem stosowanie INS+SUL+MET. Pacjenci stosujący SUL+MET mogą jednak przechodzić na stosowanie SITA+MET (sulfonylomocznik rozważany jest jedynie w zmniejszonej dawce, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii) Wnioskodawca nie przedstawił porównania SITA+MET vs. INS+MET (§ 3-6. Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi PTD 2022, w przypadku nieskuteczności terapii rekomendowane jest dołączenie kolejnego leku z innej klasy, a nie wymiana stosowanego dotychczas nieskutecznego leczenia na inne - patrz rycina poniżej. W związku z tym, wybór interwencji SITA+SUL+MET w przypadku nieskuteczności SUL+MET jest prawidłowy, podobnie jak wybór komparatora INS+MET+SUL.

Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).



3 Populacja

3.1 Uwaga 3

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych porównań w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (METmax) (§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3-6. Rozporządzenia; patrz uwaga dot. komparatorów powyżej).

Odpowiedź:

W dniu złożenia wniosku sitagliptyna w połączeniu z metforminą była już refundowana w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce w postaci preparatu Janumet (od 1 września 2022 roku). Od 1 stycznia 2023 roku refundowany w analizowanym wskazaniu jest również lek Maymetisi, w związku z czym odstąpiono od uzupełnienia analiz w tej populacji chorych.

3.2 Uwaga 4

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych porównań w populacji pacjentów stosujących METmax + agonista receptora PPAR γ (w Polsce dostępny nierefundowany pioglitazon; § 4. Ust. 3 pkt 1 i § 3-6. Rozporządzenia; patrz uwaga dot. komparatorów powyżej).

Odpowiedź:

Chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [REDAKTOWANE] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [REDAKTOWANE] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie (dane Wnioskodawcy dołączone do niniejszego aneksu). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną i metforminą będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie.

4 Analiza ekonomiczna (AE)

4.1 Uwaga 5

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla porównania SITA+INS+I-MET vs intensyfikacja INS+I-MET (§ 5. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, która w analizie ekonomicznej obejmuje 1 scenariusz (dot. populacji stanowiącej MET+SUL), a w analizie wpływu na budżet 2 scenariusze. Tak mała liczba testowanych parametrów nie pozwala na pełną ocenę stabilności wyników. Uprzejmie proszę o rozszerzenie analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

Zgodnie z prośbą rozszerzono analizę wrażliwości. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku porównania SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL oraz SITA+INS+MET vs. intensyfikacja INS+MET możliwości wariantów analizy wrażliwości są ograniczone ze względu na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów oraz brak wpływu niektórych kosztów na wyniki analizy.

W przypadku porównania SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL uwzględniono dodatkowo następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawka insuliny bazowej +10% (SA 3),
- dawka insuliny bazowej -10% (SA 4),
- udział metforminy 850 mg powiększony o 10% (SA 5),
- udział metforminy 850 mg pomniejszony o 10% (SA 6).

W przypadku porównania SITA+INS+MET vs. intensyfikacja INS+MET uwzględniono dodatkowo następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 1),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny +10% (SA 2),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny -5% (SA 3),
- udział metforminy 850 mg powiększony o 10% (SA 4),
- udział metforminy 850 mg pomniejszony o 10% (SA 5).

W ramach analizy wpływu na budżet testowano dodatkowo wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawkę insuliny bazowej powiększoną o 10% (SA 3),
- dawkę insuliny bazowej pomniejszoną o 10% (SA 4).
- dawkę insuliny powiększoną o 10% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 5),

- dawkę insuliny pomniejszoną o 5% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 6).

Wyniki analizy wrażliwości, w tym dodatkowych wariantów opisanych powyżej, po zaktualizowaniu całego modelu przedstawiono w aneksie 7.

4.2 Uwaga 6

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z **§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia** ceny wynikające z art. 13 ust. 3 UoR mają być skalkulowane w taki sposób, aby koszt stosowania technologii wnioskowanej był nie wyższy niż koszt stosowania komparatora o najniższym CUR. Rozporządzenie w aktualnym brzmieniu nie zezwala na zrównanie CUR. Dodatkowo należy podkreślić, że raportowane ceny mają być urzędowymi cenami zbytu (**§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**). W przypadku przedstawienia wcześniej wspomnianych porównań z kolejnymi komparatorami uprzejmie proszę o przedstawienie rankingu CUR, a następnie urzędowych cen zbytu, przy których koszt stosowania technologii wnioskowanej jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatora o najniższym CUR.

Odpowiedź:

Szczegółowe oszacowania CUR i progowych urzędowych cen zbytu zgodnie ze zaktualizowanym modelem (patrz rozdz. 7.2) przedstawiono w rozdz. 7.2.1.1.3 i 7.2.1.2.3.

5 Analiza wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 7

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku zostało określone w sposób nieprawidłowy. Wnioskodawca nie uwzględnił kwoty ponoszonej na finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej, przez co nie jest możliwe właściwe oszacowanie wpływu pozytywnej decyzji na system (§ 6. ust. 1 pkt 3-6 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdz. 3.2.2 *Analizy wpływu na budżet* na podstawie zgromadzonych danych, liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDAKTOWANO] **chorych w 2023 r.**

Wartość refundacji farmakoterapii chorych z cukrzycą przyjęto upraszczająco w oparciu o raport NFZ na temat cukrzycy (wartości z tabeli 4.4 we wspomnianym raporcie z uwzględnieniem współczynników inflacji w sektorze Zdrowie wg Głównego Urzędu Statystycznego), które podzielone przez liczbę pacjentów (wg tabeli 4.3 we wspomnianym raporcie) pozwoliły na oszacowanie kosztów farmakoterapii na 1 pacjenta - patrz tabela poniżej.

Tab. 1. Koszty zakupu substancji czynnych.

Parametr	NFZ
wartość refundacji i dopłat do farmakoterapii chorych z cukrzycą, mln PLN*	1 052,15
koszty farmakoterapii na 1 pacjenta, PLN**	400,60

*wartości z tabeli 4.4 w raporcie NFZ na temat cukrzycy (NFZ 2019) za 2018 r. z uwzględnieniem współczynników inflacji w sektorze Zdrowie wg GUS (3,2% w 2019 r., 4,8% w 2020 r. i 3,3% w 2021 r.);
** wartości z wiersza powyżej podzielone przez liczbę dorosłych pacjentów (2626,43 tys.) stosujących farmakoterapię w 2018 r. (tabela 4.3 w raporcie NFZ na temat cukrzycy).

Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) nie jest finansowana przez NFZ w analizowanych wskazaniach, 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 PLN.

W analizie uwzględniono jeszcze koszty podania leków i monitorowania poziomu glukozy oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zgodnie ze zaktualizowanym modelem na styczeń 2023 r. (patrz aneks 7).

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej - łącznie [REDAKTOWANO]

Tab. 2. Aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Kategoria	2023
Koszty leków	████████
Koszty podania*	████████
Koszty monitorowania*	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych*	████████
AKTUALNE WYDATKI	████████

* koszty policzono po aktualizacji modelu zgodnie z aneksem w rozdz. 7.

Powyższy sposób oszacowania aktualnych rocznych wydatków jest identyczny, jak w ostatnio ocenianych raportach HTA dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2 (m.in. Jardiance - zlecenia 56/2022¹; Rybelsus - zlecenia 114/2021²).

5.2 Uwaga 8

Należy również wskazać, że dla porządku procedowania sprawy szacunki związane z finansowaniem wnioskowanej technologii powinny wskazywać na jedną hipotetyczną pozytywną decyzję refundacyjną. Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet skonstruowaną łącznie dla wszystkich inhibitorów DPP-4, tj. wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso), wildagliptyny (Glypviso), sitagliptyny w połączeniu z metforminą (Maymetsi) oraz sitagliptyny (Maysiglu). W związku z takim podejściem nie ma możliwości oceny wpływu wydania pozytywnej decyzji dla wyłącznie jednego z wymienionych produktów (§ 6. Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Wyniki analizy wpływu na budżet po uwzględnieniu powyższej uwagi oraz zaktualizowaniu modelu (patrz aneks 7.2) przedstawiono w rozdz. 7.2.2.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7756-56-2022-zlc>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7475-114-2021-zlc>

6 Dodatkowe uwagi

6.1 Uwaga 9

Uprzejmie proszę o przedstawienie walidacji zewnętrznej modelu analizy ekonomicznej, tj. porównania wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi (patrz wytyczne HTA AOTMiT z 2016 roku). Wnioskodawca ograniczył się wyłącznie do przedstawienia porównań z innymi analizami ekonomicznymi, tj. walidacji konwergencji.

Odpowiedź:

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

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).

Walidacja konwergencji - nie zidentyfikowano doniesień, spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych (patrz AE Maymeti, rozdz. 7.8.1).

7 Aneks

Poniżej przedstawiono odpowiedzi na uwagi wskazane w wezwaniach dla Vimetso® i Glypviso®, które również były adekwatne do raportu dla Maymetso®, a których nie zaadresowano powyżej.

7.1 Analiza kliniczna

7.1.1 Dodatkowe komparatory

Uwaga:

Proszę o przeprowadzenie porównań z nw. komparatorami stanowiącymi refundowane technologie opcjonalne w poszczególnych subpopulacjach:

- *Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika: akarboza;*
- *Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy): akarboza.*

Odpowiedź:

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, przy czym zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię, przy czym źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in. **analiza rynku sprzedaży leków** lub **wytyczne praktyki klinicznej**.

Według danych DGL za 2021 r. (DGL 2021) sprzedaż akarbozy stanowi ok. 0,8% wszystkich OADs (w tym GLP-1) w odniesieniu do liczby sprzedanych DDD. Wyniki badania Witek 2012, dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na cukrzycę w Polsce (program pilotażowy), również sugerują niskie zużycie akarbozy w Polsce. Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” (NFZ 2019) w latach 2013-2018 obserwowano spadek (o ok. 16%) liczby pacjentów przyjmujących akarbozę (z 84,5 tys. w 2013 r. do 70,9 tys. w 2018 r.). **Dodatkowo, należy zaznaczyć, że aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) nie uwzględniają stosowania akarbozy na żadnym etapie leczenia cukrzycy typu 2.** Z uwagi na powyższe fakty, można wnioskować, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki przeciwcukrzycowe, w tym sitagliptynę. Z tego względu akarboza nie została uwzględniona jako komparator dla analizowanej interwencji. Akarboza nie była definiowana jako komparator w żadnym ze zidentyfikowanych raportów HTA opublikowanych na stronie AOTMiT dla interwencji stosowanych w cukrzycy typu 2.

Mając na uwadze aktualnie niskie zużycie akarbozy oraz brak w wytycznych PTD 2022 akarbozy wydaje się, że nie jest to technologia, którą sitagliptyna zastąpi po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Najbardziej prawdopodobny scenariusz przewiduje wejście sitagliptyny na rynek w analizowanych wskazaniach kosztem insuliny. Obecnie w Polsce połączenie insuliny z pochodną sulfonylomocznika i metforminą w większości przypadków stanowi pierwszy schemat leczenia w przypadku nieskuteczności leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika u chorych nie spełniających wymagań określonych we wskazaniach refundacyjnych dla agonistów GLP-1 i inhibitorów SGLT-2. Podobnie, w przypadku nieskuteczności insuliny zazwyczaj następuje intensyfikacja insulinoterapii (a nie dodawanie akarbozy). Insulina jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy od dawna i bez zawężeń populacji. Z uwagi na powyższe, jedyny realny (najbardziej odpowiedni) komparator dla sitagliptyny w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika stanowi insulina bazowa, natomiast w przypadku nieskuteczności insuliny w skojarzeniu z metforminą - intensyfikacja insulinoterapii w skojarzeniu z metforminą.

7.1.2 Dodatkowe porównania

Uwaga:

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

Odpowiedź:

Sitagliptyna refundowana jest od 1 września 2022 r. u chorych z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii - wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące). Obecnie dostępne dane za wrzesień-październik 2022 wskazują na niskie zużycie sitagliptyny (2447 chorych - po nałożeniu parametrów ograniczających, w tym odsetka przejmowania rynku i stopniowego włączania chorych, docelowa liczba pacjentolat będzie bardzo niska), a w raporcie nie uwzględniano populacji stanowiących marginalną część rynku.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania literatury nie zidentyfikowano badań, w których populację stanowili chorzy leczeni SITA+MET w dwóch osobnych tabletkach, a następnie przeszli na leczenie SITA/MET w 1 tabletkce. Mając na uwadze taką samą zawartość takich samych substancji czynnych w przypadku obu połączeń można przypuszczać brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SITA/MET oraz SITA+MET pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

W otwartym randomizowanym badaniu Migoya 2010 oceniano biorównoważność złożonej tabletki zawierającej stałą dawkę sitagliptyny i metforminy w porównaniu do jednoczesnego podawania odpowiedniej dawki sitagliptyny i metforminy w 2 osobnych tabletkach u zdrowych osób. W badaniu oceniano właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo i tolerancję analizowanych interwencji. Wyniki badania wskazują, że tabletki złożone zawierające sitagliptynę 50mg/metforminę 500 mg lub sitagliptynę 50mg/metforminę 1000 mg są biorównoważne z jednoczesnym podawaniem odpowiednich dawek sitagliptyny i metforminy w dwóch osobnych tabletkach oraz wskazują na biorównoważność sitagliptyny/metforminy i sitagliptyny+metforminy w dawce odpowiednio 50 mg i 850 mg.

Wyniki wskazują również, że profil skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego podawania sitagliptyny z metforminą można rozszerzyć na tabletki złożone zawierające sitagliptynę z metforminą, które stanowią alternatywę dla jednoczesnego podawania analizowanych substancji czynnych.

Nie zidentyfikowano badań wskazujących na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami SITA +MET i SITA/MET pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii, w związku z czym właściwą technikę analityczną w analizie ekonomicznej stanowi analiza minimalizacji kosztów i porównanie wyłącznie kosztów obu terapii. Oszacowania przeprowadzono zgodnie z Obwieszczeniem MZ na styczeń-luty 2023 i aktualną ceną zbytu netto Maymetsi® na poziomie ██████████ zgodną z aktualizacją wniosku refundacyjnego. Ze względu na brak dostępnych danych sprzedażowych dla leków generycznych zawierających sitagliptynę, które weszły do wykazu leków refundowanych w listopadzie 2022 r. lub styczniu 2023 r. oszacowania przeprowadzono konserwatywnie na podstawie najtańszego kosztu sitagliptyny za DDD (preparat Sitagliptin BIOTON) i najtańszego kosztu metforminy za mg oraz z konserwatywnym uwzględnieniem dawki metforminy 850 mg.

Tab. 3. Porównanie kosztów SITA+MET (najtańsze produkty, dawka metforminy 850 mg) vs SITA/MET (PLN/rok).

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
SITA/MET	████████	████████
SITA+MET*	402,56	593,00
Różnica	████████	████████

* konserwatywnie przedstawiono wyniki tylko dla najtańszego opakowania sitagliptyny (Sitagliptin BIOTON) i metforminy i dodatkowo uwzględniono tylko dawkę metforminy 850 mg.

Z perspektywy NFZ koszt stosowania SITA/MET w 1 tabletkę jest ██████████ niż koszt stosowania SITA+MET w dwóch osobnych tabletkach, co oznacza ██████████ dla płatnika przy zmianie terapii z dwóch tabletek SITA+MET na jedną tabletkę SITA/MET. W oszacowaniach uwzględniono najtańsze preparaty, co oznacza, że w rzeczywistości ██████████ dla płatnika będą większe.

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta koszt stosowania SITA/MET w 1 tabletkę jest ██████████ niż koszt stosowania SITA+MET w dwóch osobnych tabletkach (przy uwzględnieniu najtańszych produktów i niższej dawki MET - 850 mg). W przypadku uwzględnienia kosztu leku oryginalnego Januvia®, jako jedyne leku dla którego dostępne są obecnie dane sprzedażowe (DGL styczeń-październik 2022), koszt SITA+MET z perspektywy wspólnej wyniósłby 1 118,04 PLN i byłby ██████████ od Maymetsi® o ██████████

Oszczędności budżetowe z perspektywy NFZ będą generowane niezależnie od przyjętej wielkości populacji.

7.1.3 Nowy diagram PRISMA

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

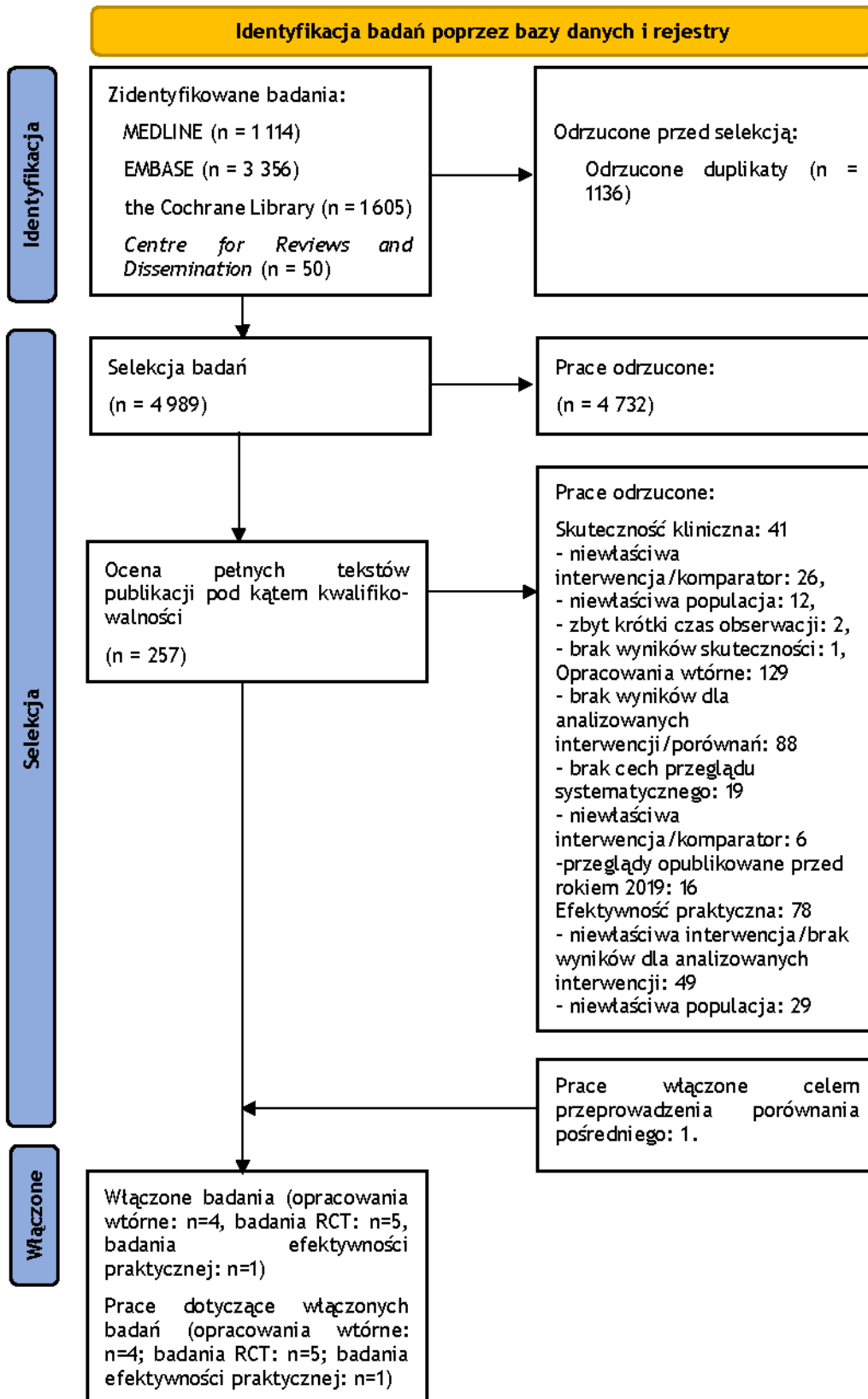
Uzasadnienie:

Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie https://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx, natomiast w analizie klinicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

Odpowiedź:

Przeprowadzono opis selekcji badań z uwzględnieniem liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci proponowanego, aktualnego diagramu PRISMA.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (diagram PRISMA).



7.1.4 Dodatkowe komunikaty bezpieczeństwa

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności ze stron internetowych URPL, EMA oraz FDA (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano komunikaty na stronach EMA i FDA dotyczące grupy inhibitorów DPP-4, których nie opisano w AKL wnioskodawcy, m.in.: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-dpp-4-inhibitors-type-2-diabetes-may-cause-severe-joint-pain> (data publikacji: 28.08.2015; <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-investigates-findings-pancreatic-risks-glp-1-based-therapies-type-2> (data publikacji 26.03.2013) oraz <https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded> (data publikacji: 26.07.2013).

Odpowiedź:

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów DPP-4, w tym sitagliptyny.

W jednym z nich EMA ocenia wyniki grupy niezależnych badaczy, które sugerują że u chorych z cukrzycą typu 2 (stosujących terapie oparte na agonistach GLP-1 i inhibitorach DPP-4) istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki oraz przedrakowych zmian komórkowych zwanych metaplazją przewodu trzustkowego. EMA nadmienia także, że jak dotychczas doniesień tych nie potwierdzono, a co za tym idzie nie wprowadzono zmian w zaleceniach dotyczących stosowania tych leków i nie ma potrzeby, aby pacjenci przerywali ich przyjmowanie. Lekarze powinni kontynuować ich przepisywanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi (EMA 2013a).

W drugim komunikacie, zidentyfikowanym na stronie EMA, *The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* w świetle aktualnej wiedzy medycznej nie potwierdza wcześniejszych, niepokojących doniesień dotyczących podwyższonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką podczas stosowania agonistów GLP-1 u inhibitorów DPP-4 (EMA 2013b)

Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono komunikat, w którym FDA ostrzega, że leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2, tj. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna i alogliptyna mogą powodować ból stawów (niekiedy ciężki i prowadzący do niepełnosprawności). Przedstawione ostrzeżenie zostało umieszczone na etykietach wszystkich leków należących do klasy inhibitorów DPP-4 (FDA 2015).

7.2 Model ekonomiczny

W załączonym modelu poprawiono formuły opisujące dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. Dodatkowo, zgodnie z uwagami do analiz dla leku Vimetso® poprawiono makro wykonujące analizę probabilistyczną oraz uwzględniono proponowane przez analityków Agencji zmiany w modelowaniu parametru dotyczącego zmiany masa ciała oraz

dekrementów użyteczności. Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet po aktualizacji modelu zgodnie z otrzymanymi uwagami do analiz dla leków Glypviso i Vimetso oraz aktualizacji ceny leku Maymeti zgodnie z aktualizacją wniosku refundacyjnego. W modelu uwzględniono:

- nowe ceny preparatu Maymeti zgodnie z aktualizacją wniosku refundacyjnego;
- nowe dane zgodnie z Obwieszczeniem MZ na styczeń-luty 2023, w tym m.in. rodzaj refundowanych preparatów, ceny, podstawy limitu;
- wartość refundacji i liczbę sprzedanych opakowań zgodnie z najnowszym raportem refundacyjnym za okres styczeń-październik 2022 r.;
- nowe Zarządzenie Prezesa NFZ nr 127/2022/DSOZ;
- nowy próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY;
- oszacowania progowej urzędowej ceny zbytu;
- dodatkowe warianty analizy wrażliwości uwzględniające dawkę insuliny bazowej i koszt insuliny;
- wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu tylko 1 pozytywnej decyzji refundacyjnej.

7.2.1 Analiza ekonomiczna

7.2.1.1 SITA vs INS (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika)

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

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej analizy wrażliwości oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

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

7.2.1.1.1 Perspektywa NFZ

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

Tab. 4. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

Parametr	SITA+MET+SUL	INS+MET+SUL	SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt interwencji, PLN	██████	██████	██████

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

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów.

W przypadku porównania SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny bazowej - średnia ważona dla wszystkich preparatów insuliny (SA 1),
- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawka insuliny bazowej +10% (SA 3),
- dawka insuliny bazowej -10% (SA 4),
- udział metforminy 850 mg powiększony o 10% (SA 5),
- udział metforminy 850 mg pomniejszony o 10% (SA 6).

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości koszt terapii SITA+SUL+MET jest █████ niż koszt terapii INS+SUL+MET. Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność różnicy w kosztach pomiędzy grupą SITA+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w zakresie od █████

Największy wpływ na uzyskany wynik ma █████

Tab. 5. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	████	████
SA 1	████	████
SA 2	████	████
SA 3	████	████
SA 4	████	████
SA 5	████	████

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność różnicy w kosztach pomiędzy grupą SITA+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w zakresie [REDACTED]

Największy wpływ na uzyskany wynik ma [REDACTED]

Tab. 7. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tab. 8. Wyniki analizy progowej: SITA+MET+SUL vs INS +MET+SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.1.1.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy NFZ otrzymano [REDACTED]

Tab. 9. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.

Wariant analizy	SITA+SUL+MET	INS+SUL+MET
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność	[REDACTED]	[REDACTED]

Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 4		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 5		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 6		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy wspólnej otrzymano ■

Tab. 10. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SITA+SUL+MET	INS+SUL+MET
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 4		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 5		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 6		
Koszty łączne, PLN	██████	██████

Wariant analizy	SITA+SUL+MET	INS+SUL+MET
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	

7.2.1.2 SITA+INS vs intensyfikacja INS (w połączeniu z metforminą)

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

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej analizy wrażliwości oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

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

7.2.1.2.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z insuliną i metforminą w analizowanej populacji chorych oszacowano na ■. W porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną z metforminą oszacowany koszt jest ■.

Tab. 11. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

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

W przypadku porównania SITA+INS+MET vs intensyfikacja INS+MET uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 1),

- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny +10% (SA 2),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny -5% (SA 3),
- udział metforminy 850 mg powiększony o 10% (SA 4),
- udział metforminy 850 mg pomniejszony o 10% (SA 5).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność różnicy w kosztach pomiędzy grupą SITA+INS+MET oraz intensyfikacja INS+MET w zakresie [REDACTED]

Największy wpływ na uzyskany wynik [REDACTED]

Tab. 12. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+INS+MET, a kosztem intensyfikacji INS+MET była równa zero, należałoby cenę zbytu netto [REDACTED]

Tab. 13. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+MET vs intensyfikacja INS+MET.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.1.2.2 Perspektywa wspólna

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

Tab. 14. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.

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

W przypadku porównania SITA+INS+MET vs intensyfikacja INS+MET uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 1),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny +10% (SA 2),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny -5% (SA 3),
- udział metforminy 850 mg powiększony o 10% (SA 4),
- udział metforminy 850 mg pomniejszony o 10% (SA 5).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność różnicy w kosztach pomiędzy grupą SITA+INS+MET oraz intensyfikacja INS+MET w zakresie ██████████

Największy wpływ na uzyskany wynik ma ██████████

Tab. 15. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	██████	██████
SA 1	██████	██████
SA 2	██████	██████
SA 3	██████	██████
SA 4	██████	██████
SA 5	██████	██████

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+INS+MET, a kosztem intensyfikacji INS+MET była równa zero, należałoby cenę zbytu netto [REDACTED]

Tab. 16. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+MET vs intensyfikacja INS +MET.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2.1.2.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych przedstawiono w poniższych tabelach.

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy NFZ otrzymano [REDACTED]

Tab. 17. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.

Wariant analizy	SITA+INS+MET	Intensyfikacja INS +MET
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność		[REDACTED]
Współczynnik wyników do kosztów		[REDACTED]
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		[REDACTED]
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	[REDACTED]	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność		[REDACTED]
Współczynnik wyników do kosztów		[REDACTED]
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		[REDACTED]
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	[REDACTED]	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność		[REDACTED]
Współczynnik wyników do kosztów		[REDACTED]
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		[REDACTED]
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	[REDACTED]	

Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 4		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 5		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	

7.2.2 Analiza wpływu na budżet

7.2.2.1 Wyniki analizy z perspektywy NFZ

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych sitagliptyny w połączeniu z metforminą w leczeniu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów:

- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny i metforminą nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

7.2.2.1.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną w połączeniu z metforminą oszacowano na [REDACTED] pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy

Tab. 19. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny w połączeniu z metforminą (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w połączeniu z metforminą w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

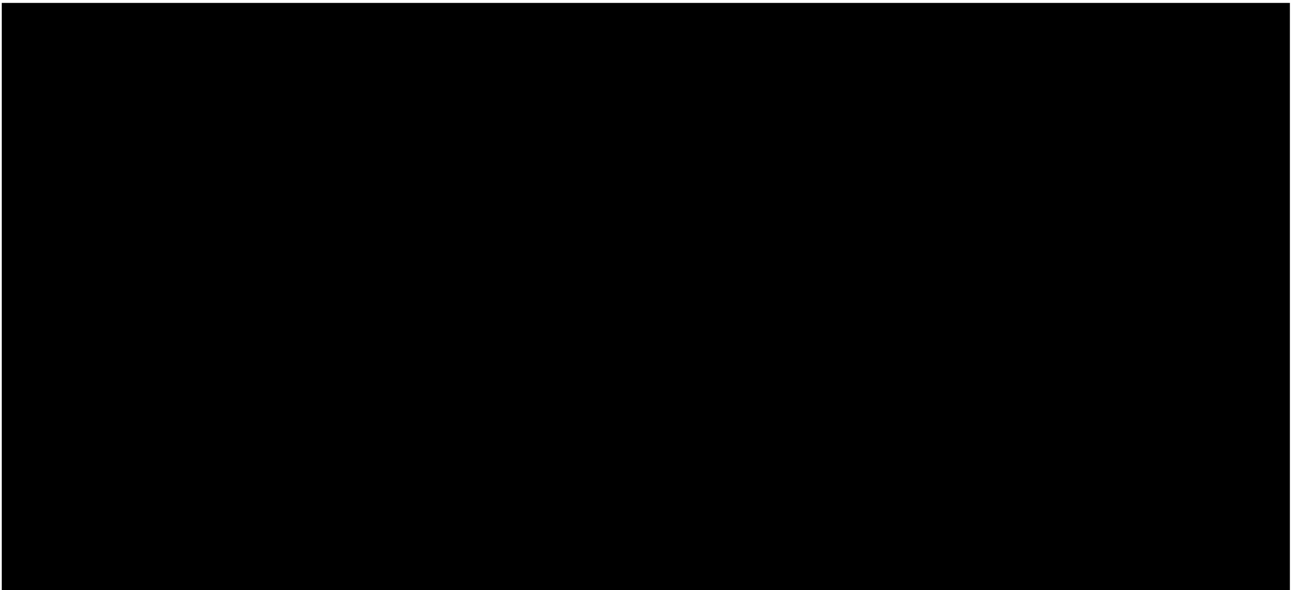
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
Kategoria kosztów		
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	█	█
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	█	█
Koszty łącznie	██████	██████

Tab. 21. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.

Grupa	III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Kategoria kosztów				
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	█	█	█	█
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████
SCENARIUSZ NOWY				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████
RÓŻNICA				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	█	█
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	█	█	█	█
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████

Ryc. 3. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa NFZ.



7.2.2.1.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną w połączeniu z metforminą oszacowano na [REDACTED] pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 22. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonylomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny w połączeniu z metforminą (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

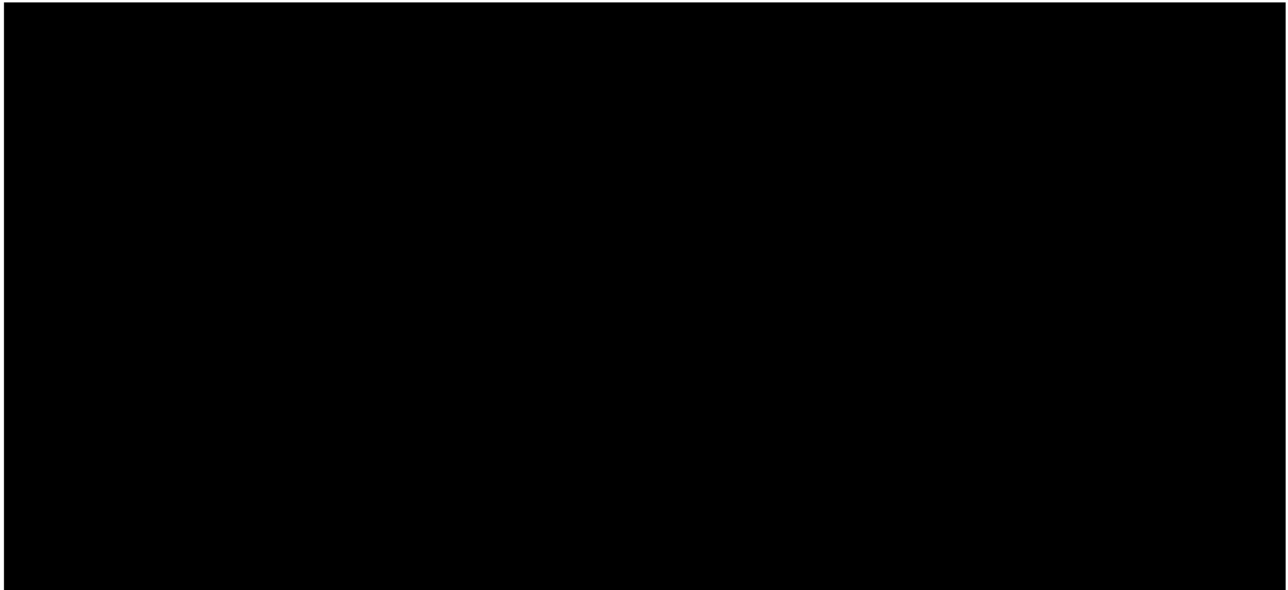
Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w połączeniu z metforminą w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 23. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
Kategoria kosztów		
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	█	█
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	█	█
Koszty łącznie	██████	██████

Tab. 24. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.

Grupa	III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Kategoria kosztów				
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	█	█	█	█
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████
SCENARIUSZ NOWY				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████
RÓŻNICA				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	█	█
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	█	█	█	█
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████

Ryc. 4. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.**7.2.2.1.3 Wariant maksymalny**

W wariantcie maksymalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną w połączeniu z metforminą oszacowano na [REDACTED] pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 25. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonylomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny w połączeniu z metforminą (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w połączeniu z metforminą w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

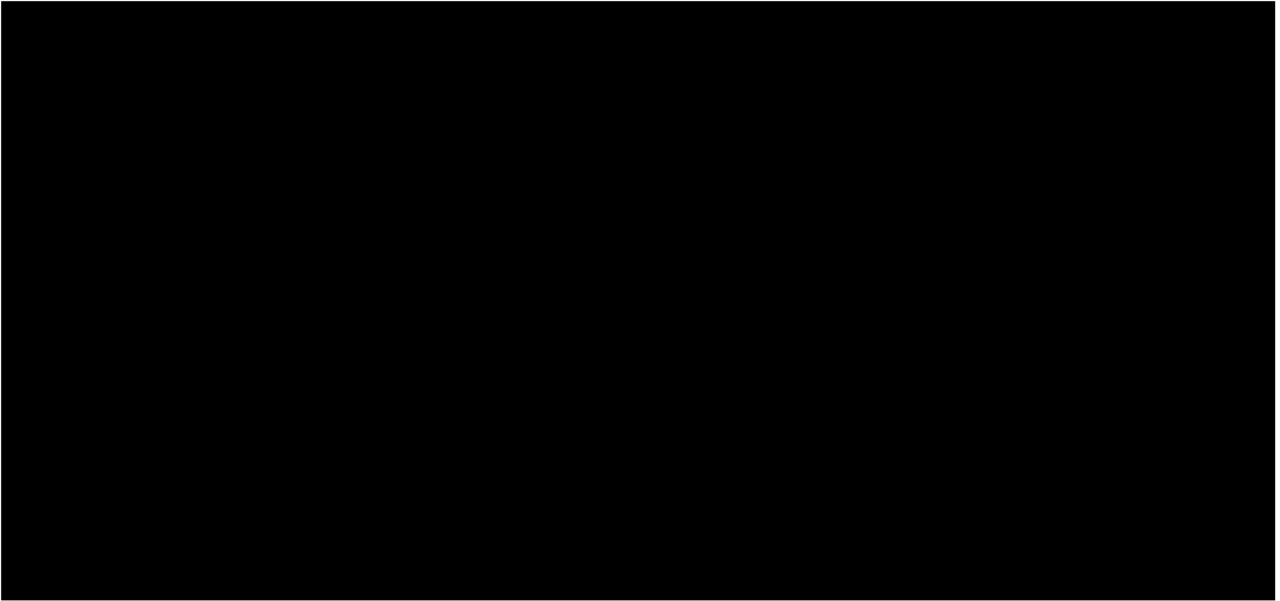
Tab. 26. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
Kategoria kosztów		
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	█	█
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████
- w tym koszt SITA/MET, PLN	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	█	█
Koszty łącznie	██████	██████

Tab. 27. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.

Grupa	III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Kategoria kosztów				
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	█	█	█	█
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████
SCENARIUSZ NOWY				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████
RÓŻNICA				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████	██████
w tym koszt SITA+MET, PLN	██████	██████	██████	██████
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	█	█
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	█	█	█	█
Koszty łącznie	██████	██████	██████	██████

Ryc. 5. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.



7.2.2.1.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

- alternatywny koszt insuliny bazowej - średnia ważona z uwzględnieniem kosztów wszystkich refundowanych preparatów insulin (SA 1),
- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawkę insuliny bazowej powiększoną o 10% (SA 3),
- dawkę insuliny bazowej pomniejszoną o 10% (SA 4).
- dawkę insuliny powiększoną o 10% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 5),
- dawkę insuliny pomniejszoną o 5% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 6).

Tab. 28. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	████████	█	████████	█
SA 1	████████	██████	████████	██████
SA 2	████████	██████	████████	██████
SA 3	████████	██████	████████	██████
SA 4	████████	██████	████████	██████
SA 5	████████	██████	████████	██████
SA 6	████████	██████	████████	██████

7.2.2.2 Wyniki analizy z perspektywy wspólnej

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych sitagliptyny w połączeniu z metforminą w leczeniu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów:

- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny i metforminą nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

7.2.2.2.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną w połączeniu z metforminą oszacowano na ██████ pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 29. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	█	█
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	█	█
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	█	█
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	██████	██████
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	██████	██████
Łącznie	██████	██████

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ██████ odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny w połączeniu z metforminą (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [redacted]

Oszczędności budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w połączeniu z metforminą w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 30. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.

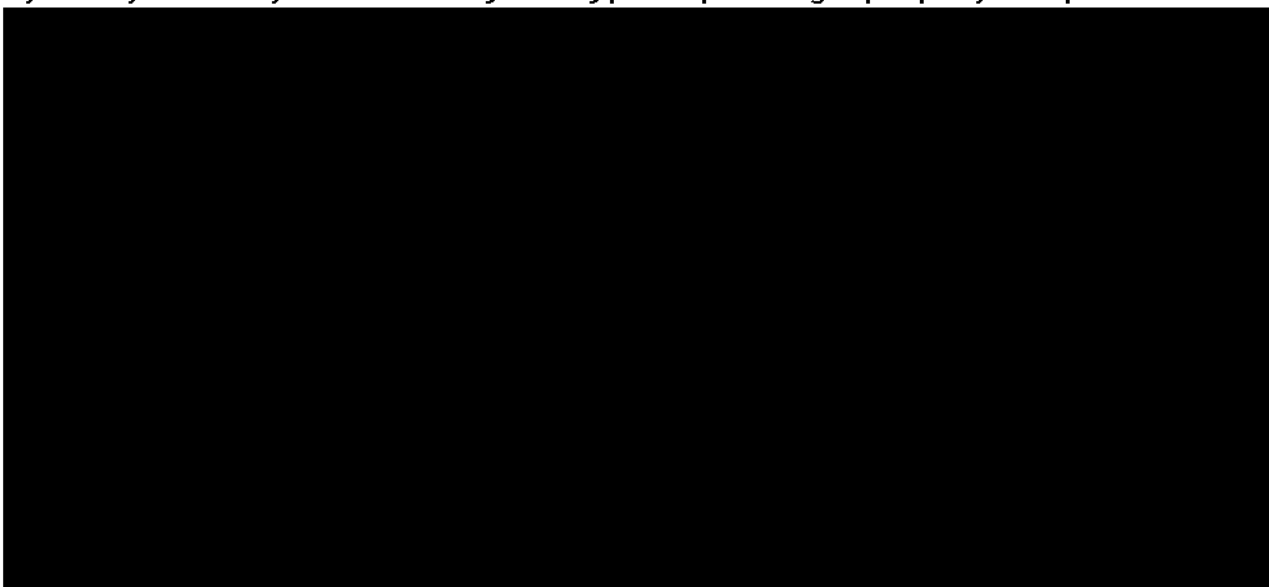
Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
Kategoria kosztów		
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]

Tab. 31. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.

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

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

Ryc. 6. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa wspólna.



7.2.2.2.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną w połączeniu z metforminą oszacowano na ■■■■■■ pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 32. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonylomocznika	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	■	■
Łącznie	■	■

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ■■■■■■ odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny w połączeniu z metforminą (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [redacted]

Oszczędności budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w połączeniu z metforminą w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 33. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.

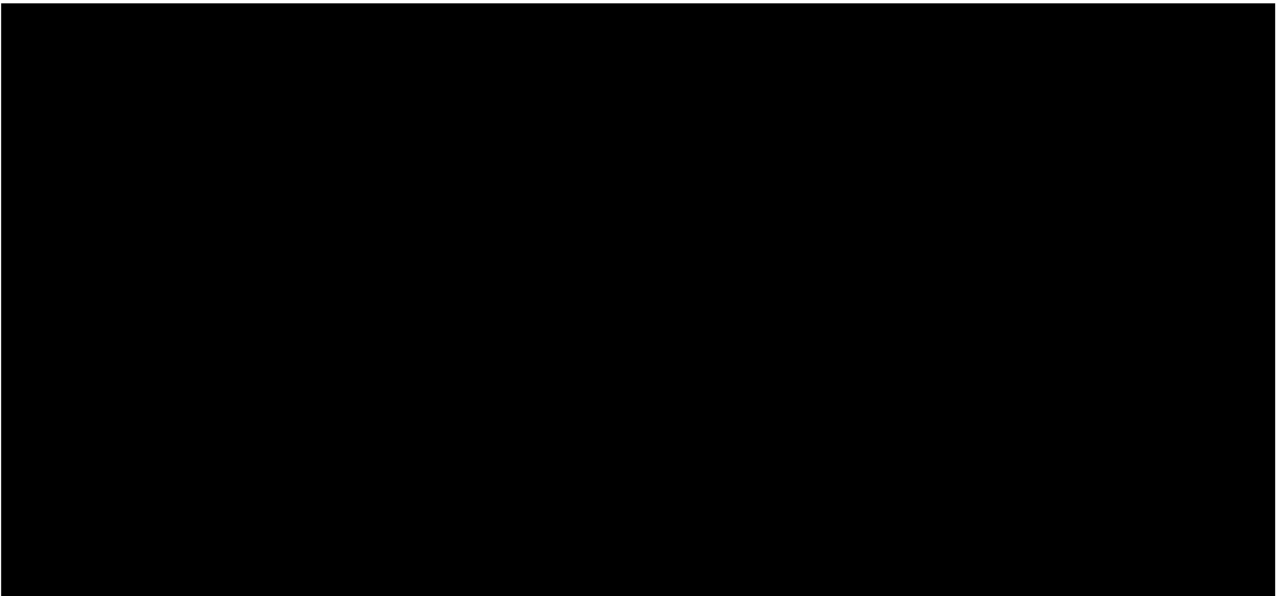
Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]

Tab. 34. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.

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

Grupa	III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Kategoria kosztów				
Koszty łącznie	■	■	■	■
RÓŻNICA				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	■	■	■	■
w tym koszt SITA+MET, PLN	■	■	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	■	■	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■	■	■
Koszty łącznie	■	■	■	■

Ryc. 7. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.



7.2.2.2.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną w połączeniu z metforminą oszacowano na ■■■■■ pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 35. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonylomocznika	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	■	■
Łącznie	■	■

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ■■■■■ odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny w połączeniu z metforminą (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [redacted]

Oszczędności budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w połączeniu z metforminą w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Tab. 36. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.

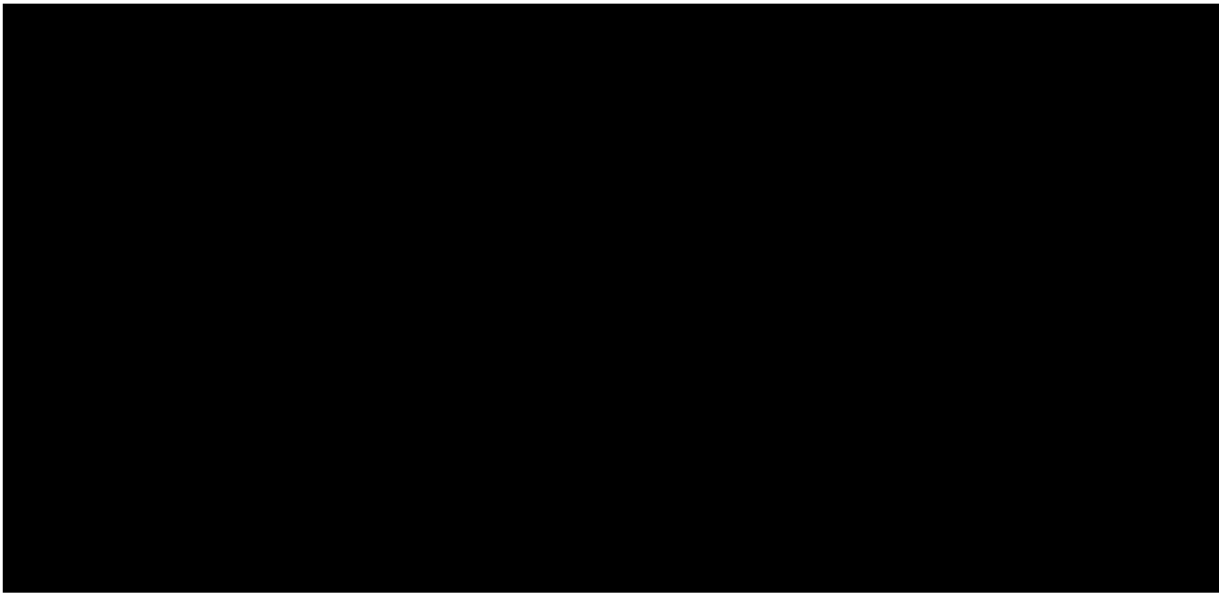
Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt SITA/MET, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie	[redacted]	[redacted]

Tab. 37. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.

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

Grupa	III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Kategoria kosztów				
Koszty łącznie				
RÓŻNICA				
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN				
w tym koszt SITA+MET, PLN				
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN				
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN				
Koszty łącznie				

Ryc. 8. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.



7.2.2.2.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

- alternatywny koszt insuliny bazowej - średnia ważona z uwzględnieniem kosztów wszystkich refundowanych preparatów insulin (SA 1),
- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawkę insuliny bazowej powiększoną o 10% (SA 3),
- dawkę insuliny bazowej pomniejszoną o 10% (SA 4).
- dawkę insuliny powiększoną o 10% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 5),
- dawkę insuliny pomniejszoną o 5% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 6).



Tab. 38. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	████████	████████	████████	████████
SA 1	████████	████████	████████	████████
SA 2	████████	████████	████████	████████
SA 3	████████	████████	████████	████████
SA 4	████████	████████	████████	████████
SA 5	████████	████████	████████	████████
SA 6	████████	████████	████████	████████

Spis tabel

Tab. 1. Koszty zakupu substancji czynnych.	8
Tab. 2. Aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	9
Tab. 3. Porównanie kosztów SITA+MET (najtańsze produkty, dawka metforminy 850 mg) vs SITA/MET (PLN/rok).	13
Tab. 4. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ. .	17
Tab. 5. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.....	18
Tab. 6. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.	19
Tab. 7. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna. ..	20
Tab. 8. Wyniki analizy progowej: SITA+MET+SUL vs INS +MET+SUL.	20
Tab. 9. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.	20
Tab. 10. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.....	22
Tab. 11. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ..	23
Tab. 12. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.....	24
Tab. 13. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+MET vs intensyfikacja INS+MET.	24
Tab. 14. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.	25
Tab. 15. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna. .	25
Tab. 16. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+MET vs intensyfikacja INS +MET.	26
Tab. 17. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.	26
Tab. 18. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.....	27
Tab. 19. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.	29
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.....	30
Tab. 21. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.....	30
Tab. 22. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.	31
Tab. 23. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.	32
Tab. 24. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.	32
Tab. 25. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.	33
Tab. 26. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	34

Tab. 27. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	34
Tab. 28. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.	36
Tab. 29. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.	36
Tab. 30. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.	37
Tab. 31. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.	37
Tab. 32. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.	38
Tab. 33. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.	39
Tab. 34. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.	39
Tab. 35. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.	40
Tab. 36. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.	41
Tab. 37. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.	41
Tab. 38. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna.	43

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).	4
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (diagram PRISMA).	15
Ryc. 3. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa NFZ.	31
Ryc. 4. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.	33
Ryc. 5. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	35
Ryc. 6. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa wspólna.	38
Ryc. 7. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.	40
Ryc. 8. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.	42

Bibliografia

- AE Maymetsi [redacted] Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- APD Maymetsi [redacted] Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- DGL 2021 Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html>
- DGL styczeń- październik 2022 Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - październik 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html>
- EMA 2013a European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-investigates-findings-pancreatic-risks-glp-1-based-therapies-type-2> [dostęp: 10.01.2023 r.]
- EMA 2013b European Medicines Agency (EMA). Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded. <https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded> [dostęp: 10.01.2023 r.]
- FDA 2015 Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-dpp-4-inhibitors-type-2-diabetes-may-cause-severe-joint-pain> [dostęp: 10.01.2023 r.]
- Migoya 2010 Migoya E. M., et al., Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination Tablets and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin in Healthy Adult Subjects. A Randomized, Open-Label, Crossover Study, Clin Drug Investig, 2010, 30 (12): 855-866.

NFZ 2019	NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca [dostęp 05.01.2023 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Curr Top Diabetes, 2022; 2 (1): 1-134. https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf [dostęp 05.01.2023 r.].
Rozporządzenie MZ	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.
Witek 2012	Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11.